

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 143/78

① **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 147/14 C 07 D 307/52

C 07 D 307/14 C 07 D 319/22

C 07 D 307/91 A 61 K 31/18

A 61 K 31/195 A 61 K 31/335

A 61 K 31/395 C 07 D 213/79

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 55 636 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 55 636

⑫

Aktenzeichen:

P 26 55 636.5

⑬

Anmeldetag:

8. 12. 76

⑭

Offenlegungstag:

23. 6. 77

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

9. 12. 75 USA 638985

5. 1. 76 USA 646522

14. 1. 76 USA 649219

28. 1. 76 USA 653217

6. 2. 76 USA 656014

10. 2. 76 USA 656870

19. 3. 76 Japan 30621-76

24. 3. 76 USA 669743

22. 7. 76 USA 707536

11. 8. 76 USA 713486

14. 9. 76 USA 723474

30. 9. 76 USA 728051

⑥

Bezeichnung:

N²-Arylsulfonyl-L-argininamide

⑦

Anmelder:

Mitsubishi Chemical Industries Ltd., Tokio; Okamoto, Shosuke, Kobe, Hyogo (Japan)

⑧

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑨

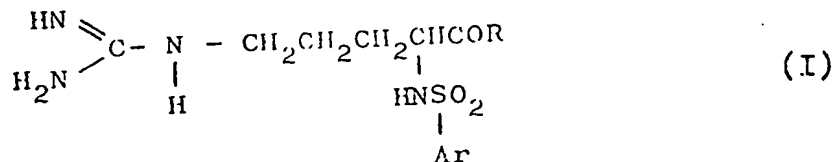
Erfinder:

Okamoto, Shosuke, Kobe, Hyogo; Kikumoto, Ryoji, Machida, Tokio; Tamao, Yoshikuni, Yokohama, Kanagawa; Ohkubo, Kazuo, Machida, Tokio; Tezuka, Tohru, Yokohama, Kanagawa; Tonomura, Shinji, Tokio; Hijikata, Akiko, Kobe, Hyogo (Japan)

DT 26 55 636 A 1

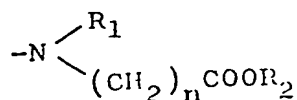
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I



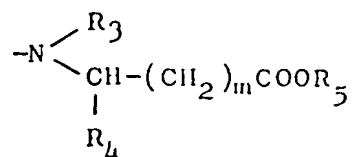
in der R folgende Bedeutung hat:

(a) eine Gruppe der allgemeinen Formel



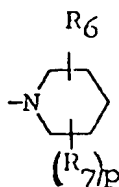
in der R₁ einen C₂-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Alkinyl-, C₂-C₁₀-Alkoxyalkyl-, C₂-C₁₀-Alkylthioalkyl-, C₂-C₁₀-Alkylsulfinylalkyl-, C₁-C₁₀-Hydroxyalkyl-, C₂-C₁₀-C₃-C₁₀-Alkylcarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, C₃-C₁₀-Alkoxy-carbonylalkyl-, C₁-C₁₀-Halogenalkyl-, C₇-C₁₅-Aralkyl-, C₈-C₁₅-α-Carboxyaralkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₄-C₁₀-Cycloalkylalkyl-, Furfurylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydrofurfurylrest, einen 3-Furylmethylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-3-furylmethylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2(3- oder 4)-pyranylmethyl- oder 1,4-Dioxa-2-cyclohexylmethylrest, einen 2-Thenyl- oder 3-Thenylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R₂ ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₁₀-Alkylrest, einen C₆-C₁₀-Arylrest, einen C₇-C₁₂-Aralkylrest oder einen 5-Indanylrest bedeutet und n den Wert 1, 2 oder 3 hat;

1 (b) eine Gruppe der allgemeinen Formel



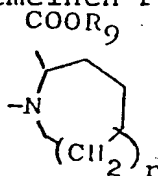
in der R_3 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Alkenyl-, C_3 - C_{10} -Alkynyl-, C_2 - C_{10} -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_{10} -Alkylthioalkyl-, C_2 - C_{10} -Alkylsulfinylalkyl-, C_1 - C_{10} -Hydroxyalkyl-, C_2 - C_{10} -Carboxyalkyl-, C_3 - C_{10} -Alkoxycarbonylalkyl-, C_3 - C_{10} -Alkylcarbonylalkyl-, C_1 - C_{10} -Halogenalkyl-, C_7 - C_{15} -Aralkyl-, C_8 - C_{15} - α -Carboxyaralkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, ~~C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkyl-~~, C_4 - C_{10} -Furfuryl-, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydrofurfurylrest, einen 3-Furylmethylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-3-furylmethylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2(3- oder 4)-pyranylmethyl- oder 1,4-Dioxa-2-cyclohexylmethylrest, einen 2-Thenyl- oder 3-Thenylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R_4 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, eine Carboxylgruppe, einen C_2 - C_{10} -Alkoxycarbonylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Phenylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder einen durch einen C_1 - C_5 -Alkyl- oder Alkoxyrest kernsubstituierten Benzylrest, und R_5 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet und m den Wert 0, 1 oder 2 hat;

1(c) eine Gruppe der allgemeinen Formel



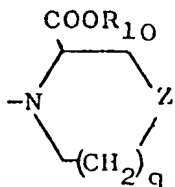
in der R_6 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}_8$ darstellt, in der R_8 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest und $(R_7)_p$ ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, eine Phenyl-, C_1 - C_5 -Alkoxy- oder Carboxylgruppe darstellt und p den Wert 1 bis 5 hat und R_6 in der 2- oder 3-Stellung und $(R_7)_p$ in der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung steht;

d) eine Gruppe der allgemeinen Formel



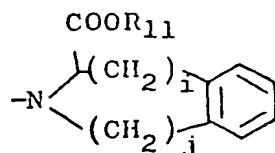
die gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituiert ist und in der R_9 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet und r den Wert 1, 2, 3 oder 4 hat;

(e) eine Gruppe der allgemeinen Formel

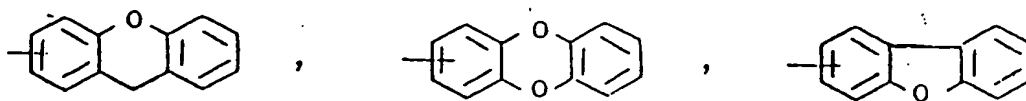
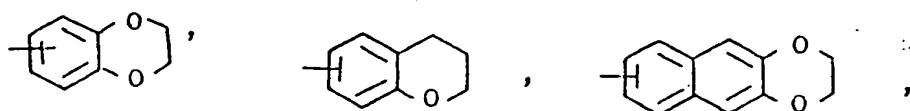


in der R_{10} ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest und Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe bedeutet und q den Wert 0 oder 1 hat; oder

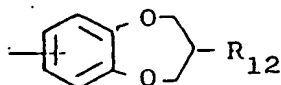
(f) eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der R_{11} ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet, i den Wert 0, 1 oder 2 und j den Wert 0, 1 oder 2 hat und die Summe von $i + j$ den Wert 1 oder 2 hat, und Ar eine Naphthyl- oder gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte 5,6,7,8-Tetrahydronaphthylgruppe, eine durch mindestens ein Halogenatom, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder Alkoxyrest oder eine C_2 - C_{20} -Dialkylaminogruppe substituierte Naphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder Alkoxyrest oder eine C_2 - C_{20} -Dialkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest, eine Gruppe der Formel



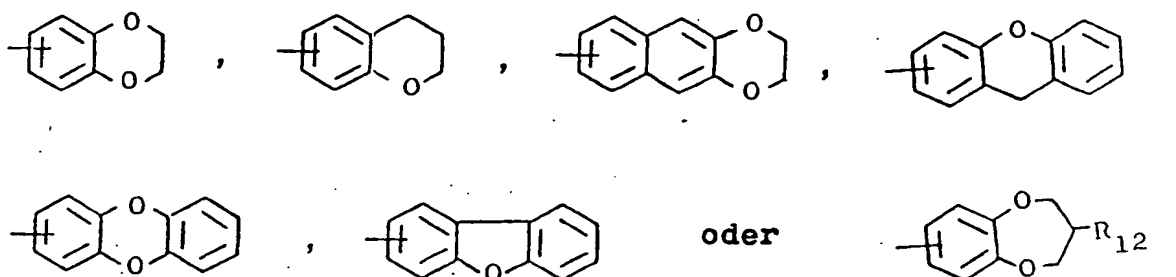
oder



wobei die Benzolkerne gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituiert sind und in der R_{12} ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder Alkoxyrest darstellt, und ihre Salze mit Säuren oder Basen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen C_2-C_{10} -Alkyl-, C_3-C_6 -Alkenyl-, C_3-C_6 -Alkinyl-, C_2-C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2-C_6 -Alkylthioalkyl-, C_2-C_6 -Alkylsulfinylalkyl-, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl-, C_2-C_7 -Carboxyalkyl-, C_3-C_8 -Alkoxycarbonylalkyl-, C_1-C_5 -Halogenalkyl-, C_7-C_{10} -Aralkyl-, C_8-C_{12} - α -Carboxyaralkyl-, C_3-C_{10} -Cycloalkyl-, C_4-C_{10} -Cycloalkylalkyl-, Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R_2 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat, R_3 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_3-C_6 -Alkenyl-, C_3-C_6 -Alkinyl-, C_2-C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2-C_6 -Alkylthioalkyl-, C_2-C_6 -Alkylsulfinylalkyl-, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl-, C_2-C_7 -Carboxyalkyl-, C_3-C_8 -Alkoxycarbonylalkyl-, C_1-C_5 -Halogenalkyl-, C_7-C_{10} -Aralkyl-, C_8-C_{12} - α -Carboxyaralkyl-, C_3-C_{10} -Cycloalkyl-, C_4-C_{10} -Cycloalkylalkyl-, Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R_4 einen C_1-C_5 -Alkylrest, eine Carboxylgruppe, einen C_2-C_5 -Alkoxycarbonylrest, eine Phenylgruppe, einen C_7-C_{10} -Aralkylrest oder eine durch einen C_1-C_3 -Alkyl- oder Alkoxyrest kernsubstituierte Benzylgruppe, R_5 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet und m den Wert 0, 1 oder 2 hat, R_8 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest und R_7 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Phenyl- oder Carboxylgruppe bedeutet, R_6 in der 2- oder 3-Stellung und R_7 in der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung steht, R_9 ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet und r den Wert 1, 2, 3 oder 4 hat, R_{10} ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest und Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe bedeutet und q den Wert 0 oder 1 hat, R_{11} ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_{10} -Alkyl-, C_6-C_{10} -Aryl-, C_7-C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylrest bedeutet, i den Wert 0, 1 oder 2 und j den Wert 0, 1 oder 2 hat und die Summe von $i + j$ den Wert 1 oder 2 hat

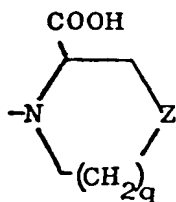
und Ar eine Naphthyl- oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthylgruppe, eine durch mindestens ein Halogenatom, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen C₁-C₅-Alkyl- oder Alkoxyrest oder eine C₂-C₁₀-Dialkylaminogruppe substituierte Naphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen C₁-C₅-Alkyl- oder Alkoxyrest oder eine C₂-C₁₀-Dialkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe, einen C₇-C₁₀-Aralkylrest oder eine Gruppe der Formel



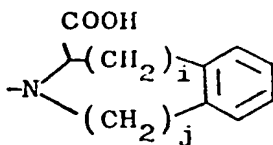
bedeutet, wobei R₁₂ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₅-Alkyl- oder Alkoxyrest darstellt.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen C₂-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl-, C₂-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkylthioalkyl-, C₂-C₆-Alkylsulfinylalkyl-, C₁-C₆-Hydroxyalkyl-, C₂-C₇-Carboxyalkyl-, C₃-C₈-Alkoxycarbonylalkyl-, C₇-C₁₀-Aralkyl-, C₈-C₁₂- α -Carboxy-aralkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₄-C₁₀-Cycloalkylalkyl-, Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R₃ ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl-, C₂-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkylthioalkyl-, C₂-C₆-Alkylsulfinylalkyl-, C₁-C₆-Hydroxyalkyl-, C₂-C₇-Carboxyalkyl-, C₃-C₈-Alkoxycarbonylalkyl-, C₇-C₁₀-Aralkyl-, C₈-C₁₂- α -Carboxy-aralkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₄-C₁₀-Cycloalkylalkyl-, Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R₄ einen C₁-C₅-Alkylrest, eine Carboxylgruppe, einen C₂-C₅-Alkoxycarbonyl- oder C₇-C₁₀-Aralkylrest oder eine durch einen

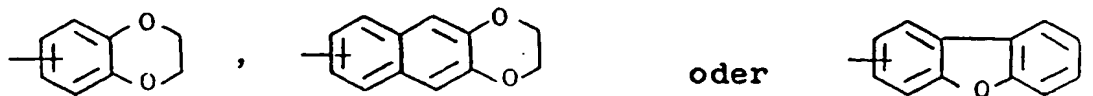
C_1 - C_3 -Alkoxyrest kernsubstituierte Benzylgruppe und R_7 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_6 -Alkylrest, eine Phenyl- oder Carboxylgruppe bedeutet und der Rest R_7 in der 2-, 4- oder 6-Stellung steht, die Gruppe der allgemeinen Formel



eine 3-Carboxy-4-morpholino-, 3-Carboxy-4-thiamorpholino-, 1-Oxo-3-carboxy-4-thiamorpholino- oder 4-Carboxy-3-thiazolidinylgruppe darstellt, die Gruppe der allgemeinen Formel



einen 2-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolyl-, 3-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-, 1-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-, 2-Carboxy-1-indoliny- oder 1-Carboxy-2-indolinyrest darstellt, die Reste R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} und R_{11} Wasserstoffatome, C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl-, C_7 - C_{10} -Aralkyl- oder 5-Indanylreste bedeuten und Ar eine Naphthyl- oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthylgruppe, eine durch mindestens ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, einen C_1 - C_5 -Alkyl- oder Alkoxyrest oder eine C_2 - C_{10} -Dialkylaminogruppe substituierte Naphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom oder einen C_1 - C_5 -Alkyl- oder Alkoxyrest substituierte Phenylgruppe, einen C_7 - C_{10} -Aralkylrest oder eine Gruppe der Formel



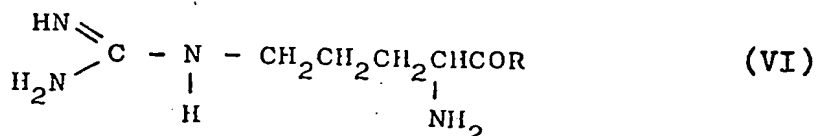
bedeutet.

4. N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin.
5. N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin.
6. N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin.
7. N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester.
8. N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin.
9. N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin.
10. N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin.
11. N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin.
12. N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin.
13. N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin.
14. 1- $\underline{N^2}$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure.
15. 1- $\underline{N^2}$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure.
16. 1- $\underline{N^2}$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure.

17. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I mit der D-Konfiguration an dem C-Atom, an das die Carbonsäuregruppe oder die Carbonsäureestergruppe gebunden ist.

18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

(a) ein L-Argininamid der allgemeinen Formel VI

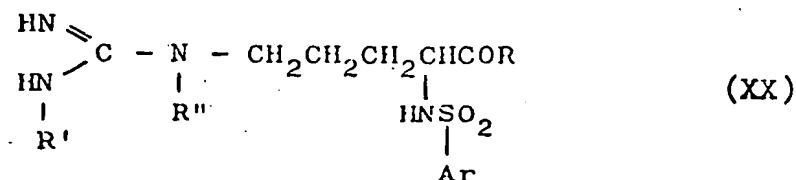


in der R die vorstehende Bedeutung hat, mit einem Arylsulfonylhalogenid der allgemeinen Formel VII



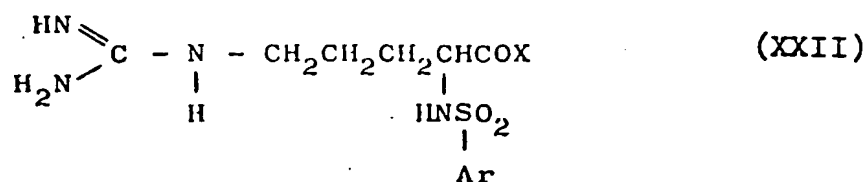
in der Ar die vorstehende Bedeutung hat und X ein Halogenatom darstellt, zur Umsetzung bringt oder

(b) ein N^G-substituiertes N²-Arylsulfonyl-L-argininamid der allgemeinen Formel XX



in der R und Ar die vorstehende Bedeutung haben und R' und R'' ein Wasserstoffatom oder eine Guanidino-Schutzgruppe darstellen und mindestens einer der Reste R' und R'' eine Guanidino-Schutzgruppe bedeutet, der Acidolyse oder Hydrogenolyse unterwirft oder

(c) ein N²-Arylsulfonyl-L-arginyhalogenid der allgemeinen Formel XXII

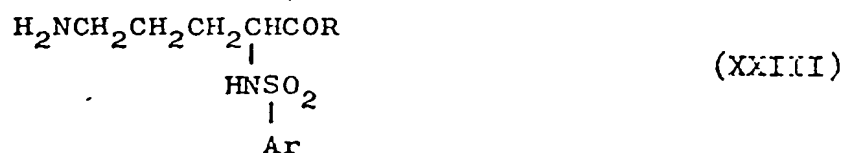


in der Ar die vorstehende Bedeutung hat und X ein Halogenatom darstellt, mit einem Aminosäurederivat der allgemeinen Formel IV



in der R die vorstehende Bedeutung hat, zur Umsetzung bringt, oder

(d) ein N²-Aryl^{sulfonyl}-L-ornithinamid der allgemeinen Formel XXIII



in der R und Ar die vorstehende Bedeutung haben, mit einem Guanidylierungsmittel umgesetzt und gegebenenfalls die nach (a) bis (d) erhaltene Verbindung mit einer Säure oder Base in ein Salz überführt.

19. Verfahren nach Anspruch 18 a), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XX einsetzt, in der R' und R" Wasserstoffatome, Nitro-, Acyl-, Tosyl-, Trityl- oder Oxycarbonylgruppen bedeuten.

20. Verfahren nach Anspruch 18 d), dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidylierungsmittel einen O-Alkylisoharnstoff, S-Alkylisothioharnstoff, ein 1-Guanyl-3,5-dimethylpyrazol oder ein Carbodiimid verwendet.

21. Arzneimittel mit Thrombin-Inhibitor-Wirkung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 17.

M

u.Z.: L 902 (Vo/kä)

Case: FD 31

MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Tokyo, Japan

und

SHOSUKE OKAMOTO

Kobe, Japan

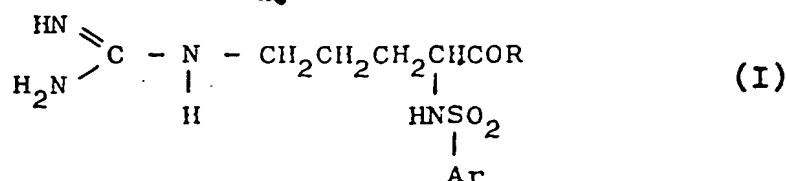
" N²-Arylsulfonyl-L-argininamide "

Es wurden bereits zahlreiche Versuche unternommen, Arzneistoffe zur Prophylaxe und zur Therapie von Thrombosen zu entwickeln. Aus der US-PS 3 622 615 sind N²-(p-Tolylsulfonyl)-L-argininester bekannt, die Thrombin-Inhibitoren darstellen. Schließlich sind in der DT-OS 2 438 851 N²-Dansyl-L-argininester und -amide beschrieben, die Thrombin-Inhibitoren darstellen und sich zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen eignen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue N²-Arylsulfonyl-L-argininamide zu schaffen, die hochspezifische Thrombin-Inhibitoren darstellen und sich zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen eignen und die sich durch eine niedrige Toxizität auszeichnen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

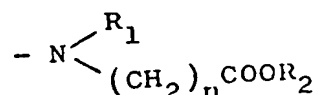
Gegenstand der Erfindung sind somit N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I

709825/1063



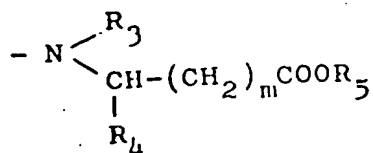
und ihre Salze mit Säuren oder Basen, in der R folgende Bedeutung hat: entweder

(a) eine Gruppe der allgemeinen Formel



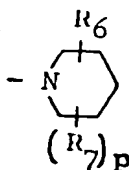
in der R_1 einen C_2 - C_{10} -Alkylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkenylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkinyrest, einen C_2 - C_{10} -Alkoxyalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Alkylthioalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Alkylsulfinylalkylrest, einen C_1 - C_{10} -Hydroxyalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Carboxyalkylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkoxycarbonylalkylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkylcarbonylalkylrest, einen C_1 - C_{10} -Halogenalkylrest, einen C_7 - C_{15} -Aralkylrest, einen C_8 - C_{15} - α -Carboxyaralkylrest, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest, einen C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest, einen Furfurylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydrofurfurylrest, einen 3-Furylmethylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-3-furylmethylrest, ^{gegebenenfalls} einen durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2(3- oder 4)-pyranylmethyl- oder 1,4-dioxa-2-cyclohexylmethylrest, einen 2-Thenyl- oder 3-Thenylrest, einen gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierten Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylrest, R_2 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_6 - C_{10} -Arylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder einen 5-Indanylrest bedeutet und n den Wert 1, 2 oder 3 hat; oder

(b) eine Gruppe der allgemeinen Formel



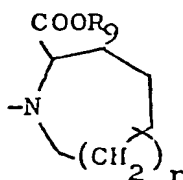
in der R_3 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkenylrest, einen C_3 - C_{10} -Alkinylrest, einen C_2 - C_{10} -Alkoxyalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Alkylthioalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Alkylsulfonalkylrest, einen C_1 - C_{10} -Hydroxyalkylrest, einen C_2 - C_{10} -Carboxyalkylrest, einen C_3 - C_{10} -
einen C_3 - C_{10} -Alkylcarbonylalkylrest,
 Alkoxycarbonylalkylrest, einen C_1 - C_{10} -Halogenalkylrest,
 einen C_7 - C_{15} -Aralkylrest, einen C_8 - C_{15} - α -Carboxyaralkylrest, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest, einen C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest, eine Furfurylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte Tetrahydrofurfurylgruppe, eine 3-Furylmethylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte Tetrahydro-3-furylmethylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte Tetrahydro-2(3- oder 4)-pyranylmethyl- oder 1,4-Dioxa-2-cyclohexylmethylgruppe, eine 2-Thenyl- oder 3-Thenylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte Tetrahydro-2-thenyl- oder Tetrahydro-3-thenylgruppe, R_4 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, eine Carboxylgruppe, einen C_2 - C_{10} -Alkoxycarbonylrest, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte Phenylgruppe, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder eine durch einen C_1 - C_5 -Alkyl- oder Alkoxyrest kernsubstituierte Benzylgruppe und R_5 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_6 - C_{10} -Arylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder eine 5-Indanylgruppe bedeutet und m den Wert 0, 1 oder 2 hat; oder

(c) eine Gruppe der allgemeinen Formel



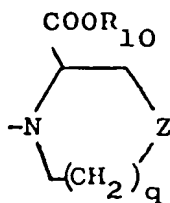
in der R_6 eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{COOR}_8$ darstellt, in der R_8 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_6 - C_{10} -Arylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder eine 5-Indanylgruppe bedeutet, und $(R_7)_p$ ein Wasserstoffatom, Carboxylgruppe, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, eine Phenyl-, C_1 - C_5 -Alkoxy- oder C_1 - C_5 -Alkylgruppe darstellt und p den Wert 1 bis 5 hat und R_6 in der 2- oder 3-Stellung und $(R_7)_p$ in der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung steht; oder

(d) eine Gruppe der allgemeinen Formel



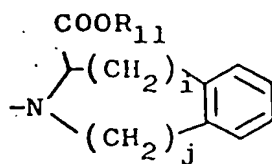
die gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituiert ist und in der R_9 ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_6 - C_{10} -Arylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder eine 5-Indanylgruppe bedeutet und r den Wert 1, 2, 3 oder 4 hat; oder

(e) eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der R_{10} ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, einen C_6 - C_{10} -Arylrest, einen C_7 - C_{12} -Aralkylrest oder eine 5-Indanylgruppe und Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe bedeutet und q den Wert 0 oder 1 hat; oder

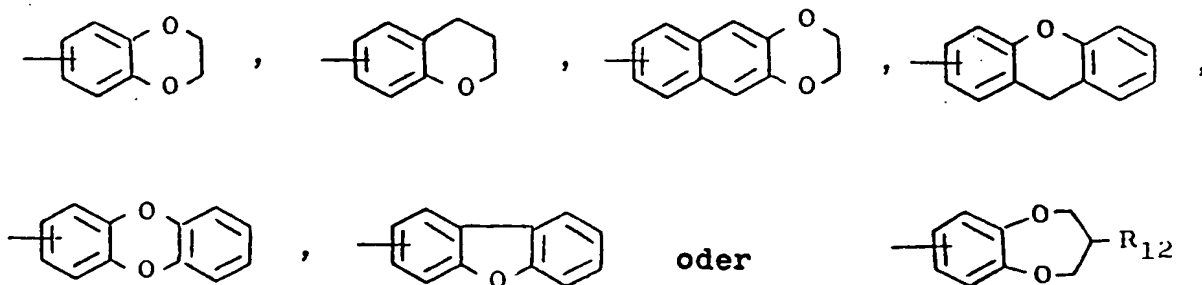
(f) eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der R₁₁ ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₁₀-Alkylrest, einen C₆-C₁₀-Arylrest, einen C₇-C₁₂-Aralkylrest oder eine 5-Indanylgruppe bedeutet, i den Wert 0, 1 oder 2 und j den Wert 0, 1 oder 2 hat und die Summe von i + j den Wert 1 oder 2 hat.

Der Rest Ar bedeutet eine Naphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituierte 5,6,7,8-Tetrahydronaph-

thyl-, eine durch mindestens ein Halogenatom, ^{eine} Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-, C₁-C₁₀-Alkyl-, C₁-C₁₀-Alkoxy- oder C₂-C₂₀-Dialkylaminogruppe substituierte Naphthylgruppe, eine Phenylgruppe, eine durch mindestens ein Halogenatom, ^{ein} Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-, C₁-C₁₀-Alkyl-, C₁-C₁₀-Alkoxy- oder C₂-C₂₀-Dialkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe, einen C₇-C₁₂-Aralkylrest oder eine Gruppe der Formel



wobei die Benzolkerne gegebenenfalls durch mindestens einen C₁-C₅-Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituiert sind

und R_{12} ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder C_1 - C_{10} -Alkoxyrest darstellt.

Spezielle Beispiele für den Rest R_1 sind die Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Der Alkenylrest R_1 enthält vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl- und 2-Pentenylgruppe. Der Alkynylrest R_1 enthält vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die 2-Propinyl-, 2-Butinyl- und 3-Butinylgruppe. Der Alkoxyalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, Propoxymethyl-, 2-Methoxyäthyl-, 2-Äthoxyäthyl-, 2-Propoxyäthyl-, 2-Methoxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Äthoxypropyl-, 3-Propoxypropyl-, 4-Methoxybutyl-, 4-Äthoxybutyl-, 4-Butoxybutyl- und 5-Butoxypentylgruppe. Der Alkylthioalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methylthiomethyl-, Äthylthiomethyl-, Propylthiomethyl-, 2-Methylthioäthyl-, 2-Äthylthioäthyl-, 2-Propylthioäthyl-, 3-Methylthiopropyl-, 2-Methylthiopropyl-, 3-Äthylthiopropyl-, 3-Propylthiopropyl-, 4-Methylthiobutyl-, 4-Äthylthiobutyl-, 4-Butylthiobutyl- und 5-Butylthiopentylgruppe. Der Alkylsulfinylalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methylsulfinylmethyl-, Äthylsulfinylmethyl-, Propylsulfinylmethyl-, 2-Methylsulfinyläthyl-, 2-Äthylsulfinyläthyl-, 2-Propylsulfinyläthyl-, 3-Methylsulfinylpropyl- und 3-Äthylsulfinylpropylgruppe. Der Hydroxyalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Hydroxymethyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-,

3-Hydroxybutyl- und 5-Hydroxypentylgruppe. Der Carboxyalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 2 bis 7 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Carboxymethyl-, 2-Carboxyäthyl-, 2-Carboxypropyl-, 3-Carboxypropyl-, 1-Carboxybutyl-, 2-Carboxybutyl- und 4-Carboxybutylgruppe. Der Alkoxy-carbonylalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxycarbonylmethyl-, 2-Äthoxycarbonyläthyl-, 2-Äthoxycarbonylpropyl-, 3-Methoxycarbonylpropyl-, 1-Methoxycarbonylbutyl-, 2-Äthoxycarbonylbutyl- und 4-Methoxycarbonylbutylgruppe. Spezielles Beispiel für den C_1 - C_{10} -Alkylcarbonylrest R_1 ist die Methylcarbonyläthylgruppe.

Der Halogenalkylrest R_1 enthält vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Chlormethyl-, 2-Chloräthyl-, 2-Bromäthyl-, 2-Chlorpropyl-, 3-Chlorpropyl-, 2-Chlorbutyl- und 4-Chlorbutylgruppe. Der Aralkylrest R_1 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl-, Phenäthyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 6-Phenylhexyl-, 1-Phenyläthyl- und 2-Phenylpropylgruppe. Der α -Carboxyaralkylrest R_1 enthält vorzugsweise 8 bis 12 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die α -Carboxybenzyl- und α -Carboxyphenäthylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest R_1 sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- und Cyclodecylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest R_1 sind die Cyclopropylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-Cyclohexyläthyl- und Cyclooctylmethylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_1 - C_{10} -Alkylrest R_2 sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 - C_{10} -Arylrest R_2 sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R_2 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe.

Spezielle Beispiele für den C_1 - C_{10} -Alkylrest R_3 sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Der Alkenylrest R_3 enthält vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl- und 2-Pentenylgruppe. Der Alki-

nylrest R_3 enthält vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome.

Spezielle Beispiele sind die 2-Propinyl-, 2-Butinyl- und 3-Butinylgruppe. Der Alkoxyalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, Propoxymethyl-, 2-Methoxyäthyl-, 2-Äthoxyäthyl-, 2-Propoxyäthyl-, 2-Methoxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Äthoxypropyl-, 3-Propoxypropyl-, 4-Methoxybutyl-, 4-Äthoxybutyl-, 4-Butoxybutyl- und 5-Butoxypentylgruppe.

Der Alkylthioalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methylthiomethyl-, Äthylthiomethyl-, Propylthiomethyl-, 2-Methylthioäthyl-, 2-Äthylthioäthyl-, 2-Propylthioäthyl-, 3-Methylthiopropyl-, 2-Methylthiopropyl-, 3-Äthylthiopropyl-, 3-Propylthiopropyl-, 4-Methylthiobutyl-, 4-Äthylthiobutyl-, 4-Butylthiobutyl- und 5-Butylthiopentylgruppe. Der Alkylsulfinylalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methylsulfinylmethyl-, Äthylsulfinylmethyl-, Propylsulfinylmethyl-, 2-Methylsulfinyläthyl-, 2-Äthylsulfinyläthyl-, 2-Propylsulfinyläthyl-, 3-Methylsulfinylpropyl- und 3-Äthylsulfinylpropylgruppe. Der Hydroxyalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Hydroxymethyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-, 3-Hydroxybutyl- und 5-Hydroxypentylgruppe. Der Carboxyalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 2 bis 7 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Carboxymethyl-, 2-Carboxyäthyl-, 2-Carboxypropyl-, 3-Carboxypropyl-, 1-Carboxybutyl-, 2-Carboxybutyl- und 4-Carboxybutylgruppe. Der Alkoxycarbonylalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxycarbonyläthyl-, 2-Äthoxycarbonylpropyl-, 3-Methoxycarbonylpropyl-, 1-Methoxycarbonylbutyl-, 2-Äthoxycarbonylbutyl- und 4-Methoxycarbonylbutylgruppe. Spezielles Beispiel für den C_1 - C_{10} -Alkylcarbonylalkylrest R_3 ist die Methylcarbonyläthylgruppe. Der

Halogenalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Chlormethyl-, 2-Chloräthyl-, 2-Bromäthyl-, 2-Chlorpropyl-, 3-Chlorpropyl-, 2-Chlorbutyl- und 4-Chlorbutylgruppe. Der Aralkylrest R_3 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind

die Benzyl-, Phenäthyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 6-Phenylhexyl-, 1-Phenyläthyl- und 2-Phenylpropylgruppe. Der α -Carboxyarylalkylrest R_3 enthält vorzugsweise 8 bis 12 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die α -Carboxybenzyl- und α -Carboxyphenäthylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest R_3 sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- und Cyclodecylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest sind die Cyclopropylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-Cyclohexyläthyl- und Cyclooctylmethylgruppe.

Der Alkylrest R_4 enthält vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl- und Pentylgruppe. Der Alkoxy-carbonylrest R_4 enthält vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl- und Propoxycarbonylgruppe. Der Aralkylrest R_4 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe. Die kernsubstituierte Benzylgruppe ist vorzugsweise durch einen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkyl- oder Alkoxyrest kernsubstituiert.

Spezielle Beispiele für den Alkylrest R_5 sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 - C_{10} -Arylrest R_5 sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R^5 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe.

Spezielle Beispiele für den Alkylrest R_8 sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 - C_{10} -Arylrest R_8 sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R_8 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe. Der Alkylrest

(R_7)_p enthält vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe.

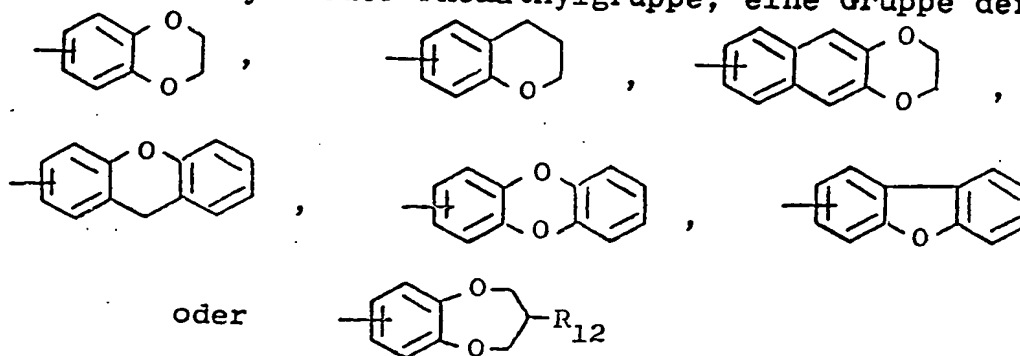
Spezielle Beispiele für den Alkylrest R_9 sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 bis C_{10} -Arylrest R_9 sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R_9 enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe.

Spezielle Beispiele für den Alkylrest R_{10} sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 - C_{10} -Arylrest R_{10} sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R_{10} enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenäthylgruppe.

Spezielle Beispiele für den Alkylrest R_{11} sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppe. Spezielle Beispiele für den C_6 - C_{10} -Arylrest R_{11} sind die Phenyl-, m-Tolyl- und Naphthylgruppe. Der Aralkylrest R_{11} enthält vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Benzyl- und Phenyläthylgruppe.

Spezielle Beispiele für den Rest Ar sind die 1-Naphthyl- und 2-Naphthylgruppe, die 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl- und 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylgruppe^{oder} eine durch mindestens ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen C_1 - C_5 -Alkyl- oder -Alkoxyrest, beispielsweise eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, sek.-Butoxy-, tert.-Butoxy- oder Pentyloxygruppe, oder eine Dialkylaminogruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe. Spezielle Beispiele für die Dialkylaminogruppe sind die Dimethylamino-, Diäthylamino- und N-Methyl-N-äthylaminogruppe. Ar kann ferner folgende Bedeutung haben:

Eine Phenylgruppe, eine durch mindestens ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Dialkylaminogruppe mit vorzugsweise 2 bis 10 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, einen Aralkylrest mit vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie die Benzyl- oder Phenäthylgruppe, eine Gruppe der Formel



wobei die Benzolkerne gegebenenfalls durch mindestens einen C_1 - C_5 -Alkyl- und/oder Alkoxyrest substituiert sind

und R_{12} die vorstehende Bedeutung hat. Der Alkyl- oder Alkoxyrest R_{12} enthält vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome.

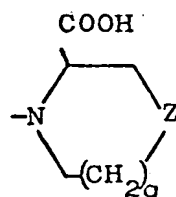
In den Verbindungen der allgemeinen Formel I bedeutet R_1 also beispielsweise einen C_2 - C_{10} -Alkylrest wie die Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl- und Octylgruppe, einen C_3 - C_6 -Alkenylrest, wie Allylgruppe, einen C_3 - C_6 -Alkynylrest, wie die 2-Propinylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkoxyalkylrest, wie die 2-Methoxyäthyl-, 2-Methoxypropyl-, 2-Äthoxyäthyl- und 3-Methoxypropylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkylthioalkylrest, wie die 2-Äthylthioäthyl- und 2-Methylthioäthylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkylsulfinylalkylrest, wie die 2-Methylsulfinyläthylgruppe, einen C_1 - C_6 -Hydroxyalkylrest, wie die 2-Hydroxyäthyl- und 3-Hydroxybutylgruppe, einen C_2 - C_7 -Carboxyalkylrest, wie die 1-Carboxybutylgruppe, einen C_3 - C_8 -Alkoxy-carbonylalkylrest, wie die 2-Äthoxycarbonyläthylgruppe, einen C_7 - C_{10} -Aralkylrest, wie die Benzyl- und Phenäthylgruppe, einen C_8 - C_{12} - α -Carboxyarylrest, wie die α -Carboxyphenäthylgruppe, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest, wie die Cyclopropyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl-

gruppe, einen C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest, wie die Cyclohexylmethylgruppe, eine Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- und Tetrahydro-3-thenylgruppe.

Der Rest R_3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel I bedeutet beispielsweise ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, wie die Methyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl- und Octylgruppe, einen C_3 - C_6 -Alkenylrest, wie Allylgruppe, einen C_3 - C_6 -Alkinylrest, wie die 2-Propinylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkoxyalkylrest, wie die 2-Methoxyäthyl-, 2-Methoxypropyl-, 2-Äthoxyäthyl- und 3-Methoxypropylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkylthioalkylrest, wie die 2-Äthylthioäthyl- und 2-Methylthioäthylgruppe, einen C_2 - C_6 -Alkylsulfinylalkylrest, wie die 2-Methylsulfinyläthylgruppe, einen C_1 - C_6 -Hydroxyalkylrest, wie die 2-Hydroxyäthyl- und 3-Hydroxybutylgruppe, einen C_2 - C_7 -Carboxyalkylrest, wie die 1-Carboxybutylgruppe, einen C_3 - C_8 -Alkoxy-carbonylalkylrest, wie die 2-Äthoxycarbonyläthylgruppe, einen C_7 - C_{10} -Aralkylrest, wie die Benzyl- und Phenäthylgruppe, einen C_8 - C_{12} - α -Carboxyaralkylrest, wie die α -Carboxyphenäthylgruppe, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkylrest, wie die Cyclopropyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe, einen C_4 - C_{10} -Cycloalkylalkylrest, wie die Cyclohexylmethylgruppe, eine Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, 3-Furylmethyl-, Tetrahydro-3-furylmethyl-, 2-Thenyl-, 3-Thenyl-, Tetrahydro-2-thenyl- und Tetrahydro-3-thenylgruppe.

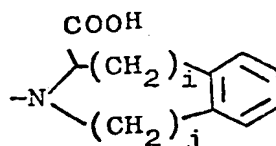
Der Rest R_4 in den Verbindungen der allgemeinen Formel I ist beispielsweise ein C_1 - C_5 -Alkylrest, wie die Methyl- und Propylgruppe, eine Carboxylgruppe, ein C_2 - C_5 -Alkoxy-carbonylrest, wie die Äthoxycarbonylgruppe, ein C_7 - C_{10} -Aralkylrest, wie die Benzylgruppe, oder eine im Kern durch einen C_1 - C_3 -Alkoxyrest substituierte Benzylgruppe, wie die 4-Methoxybenzylgruppe. Der Rest R_7 , der vorzugsweise in der 2-, 4- oder 6-Stellung steht, ist beispielsweise ein Wasserstoffatom, ein C_1 - C_6 -Alkylrest, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Isopropylgruppe, eine Phenyl- oder Carboxylgruppe.

Spezielle Beispiele für den Rest der allgemeinen Formel



sind die 3-Carboxy-4-morpholino-, 3-Carboxy-4-thiamorpholino-, 1-Oxo-3-carboxy-4-thiamorpholino- und 4-Carboxy-3-thiazolidinylgruppe.

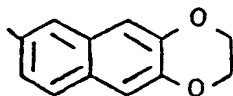
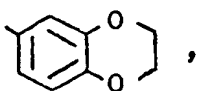
Spezielle Beispiele für den Rest der allgemeinen Formel



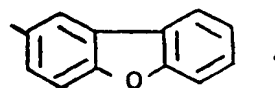
sind die 2-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolyl-, 3-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-, 1-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-, 2-Carboxy-1-indolinyll- und 1-Carboxy-2-indolinyllgruppe.

Spezielle Beispiele für die Reste R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} und R_{11} sind Wasserstoffatome, C_1 - C_{10} -Alkylreste, wie die Methyl-, Äthyl-, tert.-Butyl- und Octylgruppe, C_6 - C_{10} -Arylreste, wie die Phenyl- und m-Tolylgruppe, C_7 - C_{10} -Aralkylreste, wie die Benzylgruppe, und die 5-Indanyllgruppe.

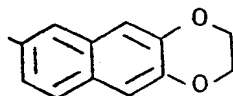
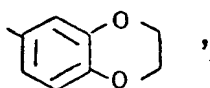
Spezielle Beispiele für den Rest Ar sind die 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl- und 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylgruppe, eine durch mindestens ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxylgruppe, einen C_1 - C_5 , insbesondere C_1 - C_3 -Alkyl- oder-Alkoxyrest, oder einen C_2 - C_{10} -, insbesondere C_2 - C_4 -Dialkylaminorest substituierte Naphthylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine durch mindestens ein Chloratom, einen C_1 - C_5 -, vorzugsweise C_1 - C_3 - und insbesondere C_1 -Alkyl- oder-Alkoxyrest substituierte Phenylgruppe, einen C_7 - C_{10} -Aralkylrest, wie die Phenäthylgruppe, eine Gruppe der Formel



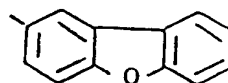
oder



Die bevorzugten Reste Ar sind die 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl-, 5-Chlor-1-naphthyl-, 6-Chlor-2-naphthyl-, 6-Brom-1-naphthyl-, 5-Hydroxy-1-naphthyl-, 7-Hydroxy-2-naphthyl-, 6-Methyl-2-naphthyl-, 6-Methyl-1-naphthyl-, 7-Methyl-1-naphthyl-, 7-Methyl-2-naphthyl-, 6-Äthyl-2-naphthyl-, 6,7-Dimethyl-1-naphthyl-, 6,7-Dimethyl-2-naphthyl-, 6-Isopropyl-2-naphthyl-, 5-Methoxy-1-naphthyl-, 6-Methoxy-2-naphthyl-, 7-Methoxy-2-naphthyl-, 4,6-Dimethoxy-2-naphthyl-, 6,7-Dimethoxy-2-naphthyl-, 6,7-Diäthoxy-2-naphthyl-, 5-Dimethylamino-1-naphthyl-, 5-Dimethylamino-2-naphthyl-, 5-Diäthylamino-1-naphthyl-, 6-Dimethylamino-1-naphthyl-, 6-Dimethylamino-2-naphthyl-, 4-Chlorphenyl-, 2,4,5-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, Anisyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl- und 3,4,5-Trimethoxyphenylgruppe sowie die Gruppe



und



Spezielle Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin-tert.-butylester,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-tert.-butylester,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-isobutylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-hexylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-octylglycin,

N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinäthylester,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinbenzylester,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl- β -alanin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl- β -alanin,
 N^2 -(6-Brom-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylglycin,
 N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-allylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-propinyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycinoctylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycinbenzylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycin-3-methylphenylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycin-5-indanylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)- β -alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)- β -alaninäthylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(2-methoxyäthyl)-
 N-(3-carboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(2-methoxyäthyl)-
 N-(3-tert.-butoxycarbonylpropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(3-methoxypropyl)-
 glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthoxy-
 äthyl)- β -alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 propyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Diäthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycin,
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycin,
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
 äthyl)-glycinäthylester,
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-
 glycin,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-
 glycin,

- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-äthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-äthyl)-glycinäthylester,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-äthyl)-ß-alanin,
 N^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(5-Chlor-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methyl-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethyl-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-äthyl)-glycin,
 N^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Hydroxy-2-naphthylsulfonyl)-L-^{arginyl-N-}(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthylthioäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylsulfinyläthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-hydroxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-hydroxybutyl)-glycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(1-carboxy-butyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthoxy-carbonyläthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl-glycin-tert.-butylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthyl-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin-tert.-butylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthyl- β -alanin,
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-carboxypropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-tert.-butoxycarbonylpropyl)-L-argininamid,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,
 N^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin,

N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(α -carboxy-phenäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-methylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-methylglycin-tert.-butylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cycloheptyl-glycin,
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-glycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylglycin,
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylmethyl-glycin,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylmethyl- β -alanin,
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylmethyl- β -alanin-tert.-butylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl- β -alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl- β -alanin-tert.-butylester,
N-Cyclopropyl-N-(3-carboxypropyl)- N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthyl-sulfonyl)-L-argininamid,
 N^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclo-hexylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclo-hexylmethylglycin,

N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-
methylglycin,
 N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycin,
 N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydro-
furfurylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfurylglycin-
tert.-butylester,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfu-
rylglycin,
 N^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydro-
furfurylglycin,
 N^2 -(5-Chlor-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl-
glycin,
 N^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethyl-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydro-
furfurylglycin,
 N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetra-
hydrofurfurylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydro-
furfurylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin-
tert.-butylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylalanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthyl-
alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-
alanin,

- N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-methylalanin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-propylalanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-äthyl)-alanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-norvalin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-asparaginsäure,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-asparaginsäurediäthylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl-asparaginsäure,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl-asparaginsäurediäthylester,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-methyl- β -phenylalanin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-methyl- β -(4-methoxyphenyl)-alanin,
1- $[N^2$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidincarbonsäure,
1- $[N^2$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidincarbonsäureäthylester,
1- $[N^2$ -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidincarbonsäure,
1- $[N^2$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- $[N^2$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- $[N^2$ -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- $[N^2$ -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester,

- 1- \overline{N}^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-propyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-6-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidincarbonsäuremethylester,
1- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2,6-piperidindicarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-phenyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
1- \overline{N}^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester,
1- \overline{N}^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäure,

- 1- \overline{N}^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidin-carbonsäureäthylester,
- 1- \overline{N}^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester,
- 1- \overline{N}^2 -(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäureäthylester,
- 1- \overline{N}^2 -(6-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-isopropyl-2-piperidincarbonsäure,
- 1- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-2-hexamethylen-imincarbonsäure,
- 4- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-thiamorpho-lincarbonsäure,
- 4- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-carboxy-thiamorpholin-1-oxid,
- 4- \overline{N}^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morpho-lincarbonsäure,
- 4- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-morpholin-carbonsäure,
- 3- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-thiazolidin-carbonsäure,

2- $\left[N^2-(6,7\text{-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl})\text{-L-arginyl} \right]$ -1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure,
 2- $\left[N^2-(6,7\text{-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl})\text{-L-arginyl} \right]$ -iso-indolin-1-carbonsäure,
 N^2 -(4-Chlorphenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(2,4,5-Trichlorphenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -Tosyl-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(4-Methoxyphenylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin,
 N^2 -(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -Phenäthylsulfonyl-L-arginyl-N-furfurylglycin,
 N^2 -(1,4-Benzodioxan-6-sulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Äthylendioxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin und
 1- $\left[N^2-(2\text{-Dibenzofuranyl})\text{-L-arginyl} \right]$ -2-piperidincarbonsäure.

Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester,
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,

N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,

N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin,

1- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,

1- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure und

1- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure und ihre Salze mit Säuren oder Basen.

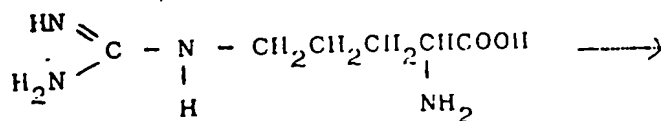
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, an das die Carbonsäure- oder Carbonsäureestergruppe gebunden ist. Somit können die Verbindungen in Form der Racemate und als Diastereomere in der D- und L-Form vorliegen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in Form von Diastereomeren vorliegen können, sind in der D-Form aktiver als in der L-Form.

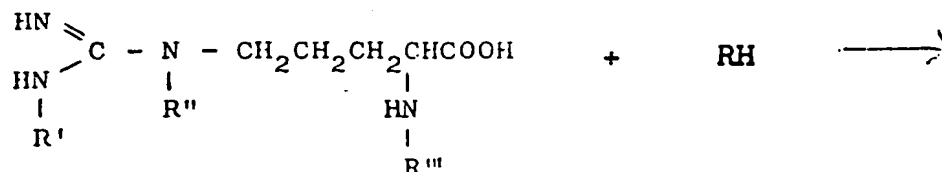
Die Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I kann nach verschiedenen Methoden erfolgen, die von den Ausgangsverbindungen und/oder Zwischenprodukten abhängen. Diese Verfahren werden nachstehend erläutert.

(a) Kondensation eines L-Argininamids mit einem Arylsulfonylhalogenid.

Dieses Verfahren kann durch folgendes Reaktionsschema erläutert werden:

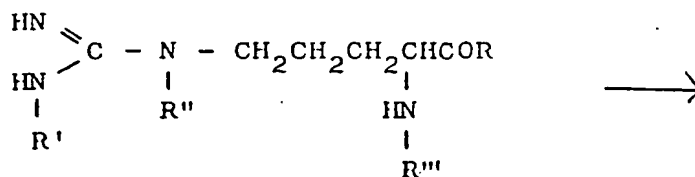


(II)

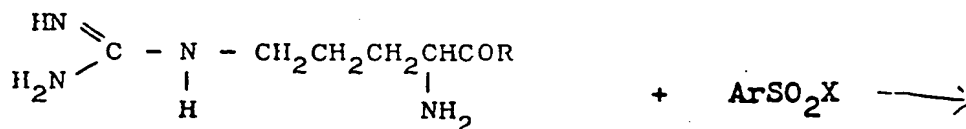


(III)

(IV)

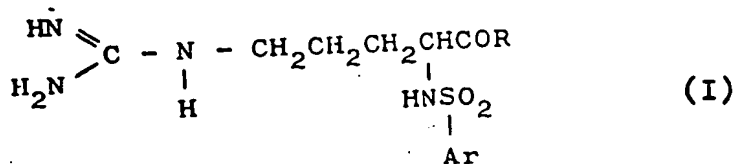


(V)



(VI)

(VII)

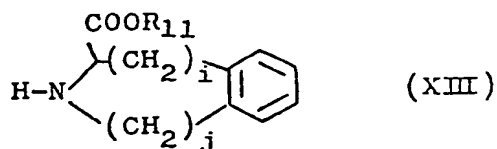
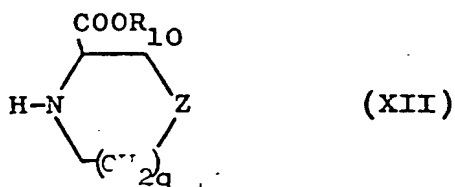
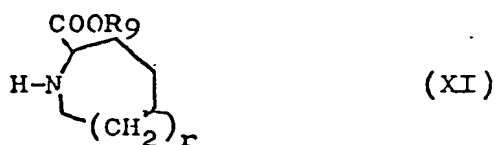
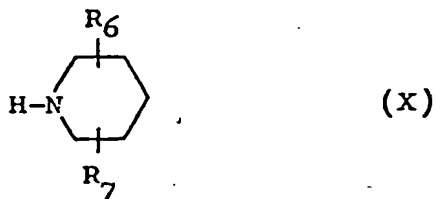
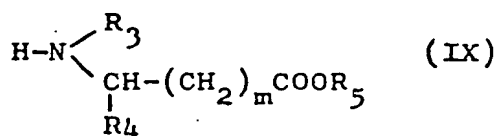
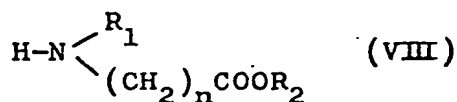


R und Ar haben die vorstehend angegebene Bedeutung, X ist ein Halogenatom, R'' eine Aminoschutzgruppe, beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, R' und R'' bedeuten Wasserstoffatome oder Guanidino-Schutzgruppen, wie eine Nitro-, Tosyl-, Trityl- oder Oxycarbonylgruppe, und mindestens einer der Reste R' und R'' ist eine Guanidino-Schutzgruppe.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden die Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit praktisch äquimolaren Mengen eines Arylsulfonylhalogenids der allgemeinen Formel VII, vorzugsweise einem Chlorid, umgesetzt. Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart überschüssiger Base, beispielsweise einer organischen Base, wie Triäthylamin oder Pyridin, oder einer Lösung einer anorganischen Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels während eines Zeitraums von 10 Minuten bis 15 Stunden durchgeführt. Vorzugsweise wird als Lösungsmittel ein Gemisch von Benzol und Diäthyläther, Diäthyläther und Wasser oder Dioxan und Wasser verwendet. Nach beendeter Umsetzung wird das entstandene Salz mit Wasser extrahiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt die Verbindung der allgemeinen Formel I, die beispielsweise durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, wie einem Gemisch von Diäthyläther und Tetrahydrofuran, Diäthyläther und Methanol oder Wasser und Methanol, oder durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden kann.

Die verfahrensgemäß eingesetzten L-Argininamide der allgemeinen Formel VI können durch Schutz der Guanidino- und α -Aminogruppe von L-Arginin der Formel II durch Umsetzung mit Salpetersäure, Essigsäure, Ameisensäure, Phthalsäure, Trifluoressigsäure, p-Methoxybenzyloxycarbonylchlorid, Benzoesäure, Benzyloxycarbonylchlorid, tert.-Butoxycarbonylchlorid oder Tritylchlorid, und anschließende Kondensation des entstandenen N^G-substituierten-N²-substituierten L-Arginins der allgemeinen Formel III mit dem entsprechenden Aminosäurederivat der allgemeinen Formel IV nach üblichen Methoden, beispielsweise der Säurechlorid-, Azid-, gemischten Anhydrid-, aktivierten Ester- oder Carbodiimid-Methode, und anschließende selektive Abspaltung der Schutzgruppen aus der Verbindung der allgemeinen Formel V hergestellt werden.

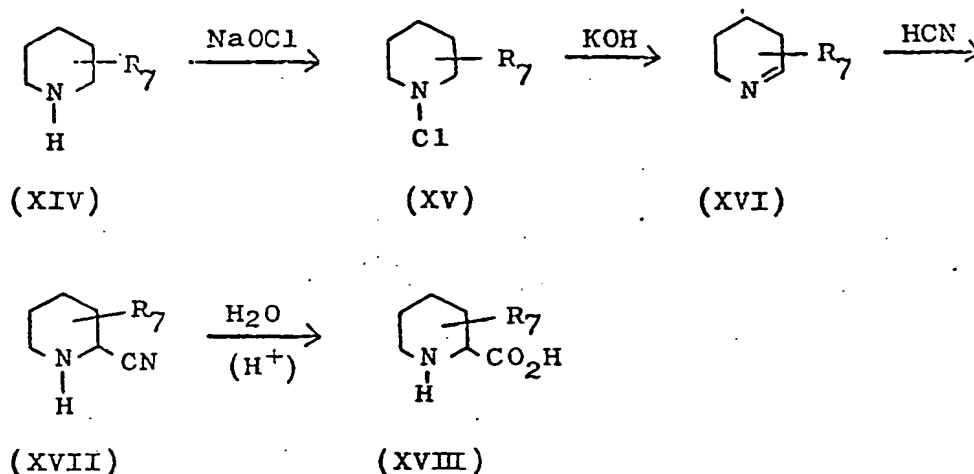
Die verfahrensgemäß eingesetzten Aminosäurederivate zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V werden durch folgende allgemeine Formeln wiedergegeben:



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, \text{Z}, \text{n}, \text{m}, \text{r}, \text{q}, \text{i}$ und j haben die vorstehende Bedeutung.

Die Aminosäurederivate der allgemeinen Formel VIII und IX können durch Kondensation einer Halogenessigsäure-, 3-Halogenpropionsäure- oder 4-Halogenbuttersäureverbindung mit dem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel R_1NH_2 oder R_3NH_2 hergestellt werden; vgl. J. Org. Chem., Bd. 25 (1960), S. 728 bis 732. Die Umsetzung kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Benzol oder Diäthyläther, in Gegenwart einer organischen Base, wie Triäthylamin oder Pyridin, bei Temperaturen von 0 bis 80°C während eines Zeitraums von 10 Minuten bis 20 Stunden durchgeführt werden. Nach beendeter Umsetzung wird das entstandene Aminosäurederivat nach üblichen Methoden abgetrennt, beispielsweise mit einem Lösungsmittel extrahiert, oder das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt.

Von den Aminosäurederivaten sind die Aminosäure-tert.-butyl-ester bevorzugt, weil sie sich durch Acidolyse in Gegenwart des entsprechenden Alkohols unter Verwendung einer anorganischen Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder einer organischen Säure, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, glatt in andere Ester überführen lassen. Anhand der Herstellung der 2-Piperidincarbonsäurederivate der allgemeinen Formel X wird das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema erläutert:

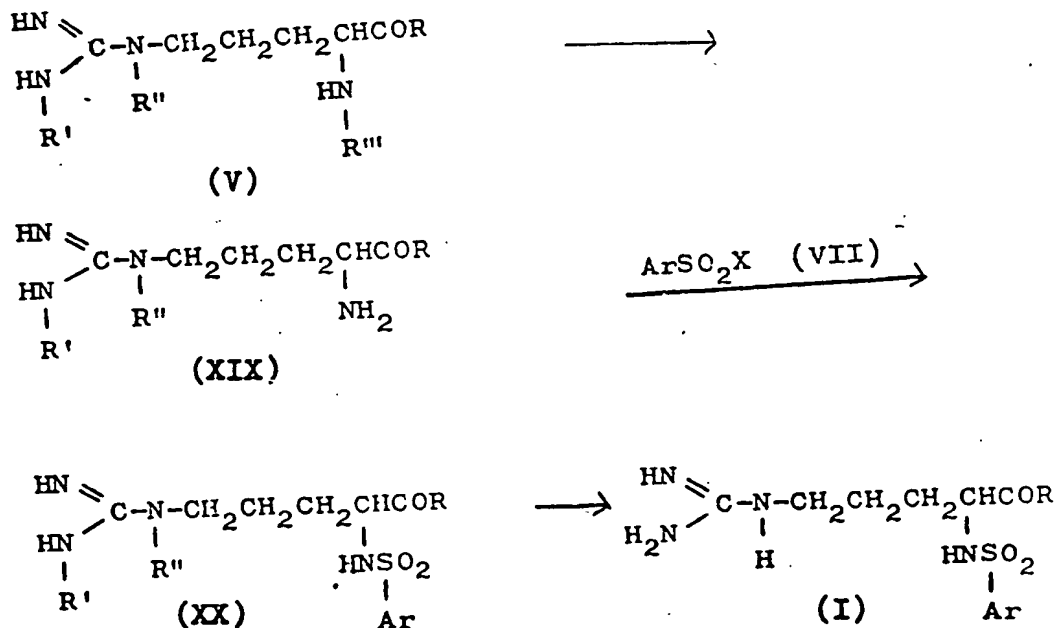


In der ersten Stufe des vorstehend wiedergegebenen Reaktionsschemas wird ein entsprechend substituiertes Piperidin der allgemeinen Formel XIV mit einer wäßrigen Natriumhypochloritlösung bei Temperaturen von -5 bis 0°C behandelt. Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XV wird durch Extraktion mit einem Lösungsmittel, wie Diäthyläther, isoliert und sodann mit Kaliumhydroxid in einem niederen aliphatischen Alkohol als Lösungsmittel umgesetzt. Es wird das entsprechende 1,2-Dehydropiperidin der allgemeinen Formel XVI erhalten. Durch Behandlung dieser Verbindung mit einem Cyanierungsmittel, wie Cyanwasserstoff oder Kaliumcyanid wird die entsprechende 2-Cyanoverbindung der allgemeinen Formel XVII erhalten, die durch Umsetzung mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, zur 2-Piperidincarbonsäure der allgemeinen Formel XVIII hydrolysiert wird.

Die verfahrensgemäß eingesetzten Arylsulfonylhalogenide der allgemeinen Formel VII können durch Halogenierung der entsprechenden Arylsulfonsäure oder ihrer Salze, wie beispielsweise der Natriumsalze, hergestellt werden. In der Praxis wird die Halogenierung entweder in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise eines halogenierten Kohlenwasserstoffs oder Dimethylformamid, in Gegenwart eines Halogenierungsmittels, wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder Phosphorpentachlorid, bei Temperaturen von -10 bis 200°C während eines Zeitraums von 5 Minuten bis 5 Stunden durchgeführt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und das Gemisch mit einem Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Benzol, Äthylacetat oder Chloroform, extrahiert. Das erhaltene Arylsulfonylhalogenid kann durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, wie Hexan oder Benzol, gereinigt werden.

(b) Abspaltung des N^{G} -Substituenten aus einem N^{G} -substituierten N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamid.

Dieses Verfahren kann durch folgendes Reaktionsschema erläutert werden:



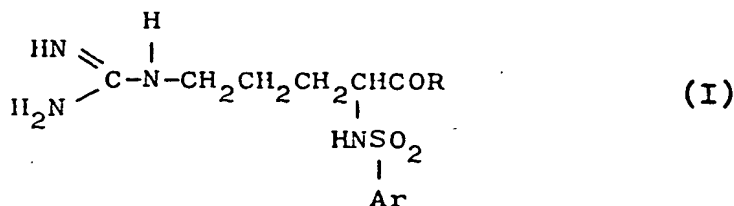
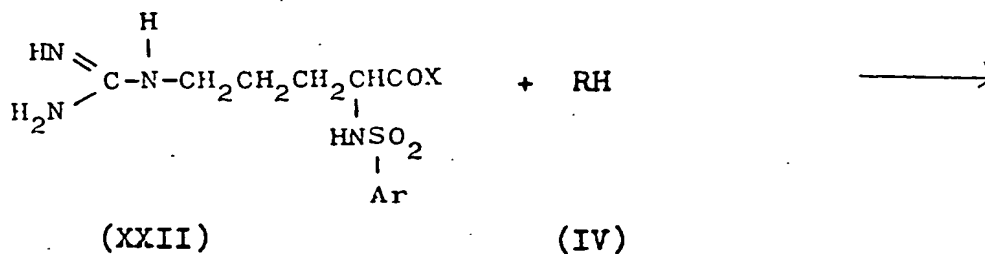
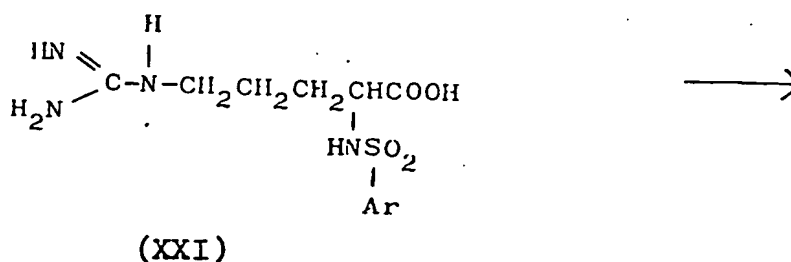
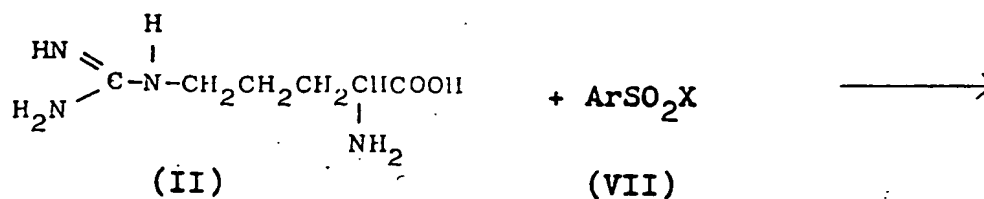
R, Ar, X, R', R'' und R''' haben die vorstehende Bedeutung.

Die Abspaltung des N^G-Substituenten aus den Verbindungen der allgemeinen Formel XX kann durch Acidolyse oder Hydrogenolyse erfolgen. Die Acidolyse wird im allgemeinen durch Behandlung der Verbindungen der allgemeinen Formel XX mit einem Überschuß einer Säure, wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure, in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines Äthers, beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, eines Alkohols, wie Methanol oder Äthanol, oder Essigsäure, bei Temperaturen von -10 bis 100°C und vorzugsweise bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt. Die Produkte werden durch Verdampfen des Lösungsmittels und der überschüssigen Säure isoliert, oder das Reaktionsgemisch wird mit einem Lösungsmittel digeriert und das Produkt abfiltriert und getrocknet. Infolge der Verwendung überschüssiger Säure fallen die Produkte in Form der Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren an. Diese lassen sich durch Neutralisation in die freien Amide überführen. Die Abspaltung der Nitro- und der Oxy-carbonylgruppe, beispielsweise der Benzyloxycarbonyl- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe, wird durch Hydrogenolyse bewirkt. Gleichzeitig wird der Benzylesterrest, der als Rest R vorliegen kann, durch Hydrogenolyse abgespalten unter Bildung der freien Carboxylgruppe. Die Hydrogenolyse wird in einem inerten Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin, in Wasserstoffatmosphäre bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels während eines Zeitraums von 2 bis 120 Stunden durchgeführt. Der Wasserstoffdruck ist nicht kritisch. Es genügt Atmosphärendruck. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Die erhaltenen N²-Arylsulfonyl-L-argininamide der allgemeinen Formel I können auf die vorstehend beschriebene Weise gereinigt werden.

Die verfahrensgemäß eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel XX werden durch Kondensation eines N^G -substituierten N^2 -substituierten L-Arginins der allgemeinen Formel III (im allgemeinen ist der N^G -Substituent eine Nitrogruppe oder ein Acylrest und der N^2 -Substituent eine Amino-Schutzgruppe, wie die Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe) mit dem entsprechenden Aminosäurederivat der allgemeinen Formel IV, selektive Abspaltung des N^2 -Substituenten aus der Verbindung der allgemeinen Formel V durch katalytische Hydrierung oder Acidolyse und anschließende Kondensation der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel XIX mit einem Arylsulfonylhalogenid der allgemeinen Formel VII, vorzugsweise dem Chlorid, in Gegenwart einer Base und in einem Lösungsmittel hergestellt. Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen, wie sie vorstehend bei der Kondensation eines L-Argininamids mit einem Arylsulfonylhalogenid und der Abspaltung des N^G -Substituenten aus einem N^G -substituierten N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamid beschrieben sind.

(c) Kondensation eines N^2 -Arylsulfonyl-L-arginylhalogenids mit einem Aminosäurederivat.

Dieses Verfahren kann durch folgendes Reaktionsschema erläutert werden:



R, Ar und X haben die vorstehende Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden durch Kondensation der Verbindung der allgemeinen Formel XXII, vorzugsweise eines Chlorids, mit mindestens der äquimolaren Menge eines Aminosäurederivats der allgemeinen Formel IV hergestellt. Die Kondensationsreaktion wird in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels und in Gegenwart einer Base durchgeführt. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind basische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid. Das Lösungsmittel kann in einem ver-

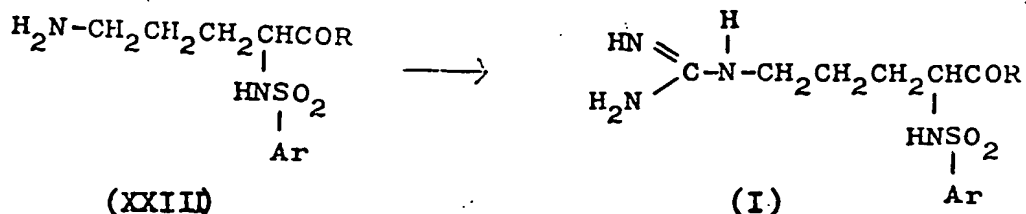
hältnismäßig breiten Mengenbereich verwendet werden. Gewöhnlich werden etwa 5 bis 100 Gewichtsteile Lösungsmittel pro Gewichtsteil der Verbindung der allgemeinen Formel XXII eingesetzt. Vorzugsweise wird die Kondensationsreaktion bei Temperaturen von -10°C bis Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionszeit ist nicht besonders kritisch, sie hängt von der Art der verwendeten Verbindung der allgemeinen Formel IV ab. Im allgemeinen genügen Reaktionszeiten von 5 Minuten bis 10 Stunden. Die Produkte werden auf die vorstehend beschriebene Weise isoliert und gereinigt.

Die verfahrensgemäß eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel XXII können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI mit mindestens der äquimolaren Menge eines Halogenierungsmittels, wie Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder Phosphorpentachlorid, hergestellt werden. Die Halogenierung kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorzugsweise werden als Lösungsmittel chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid, sowie Äther, wie Tetrahydrofuran und Dioxan, verwendet. Das Lösungsmittel kann in einem verhältnismäßig breiten Mengenbereich verwendet werden. Es können etwa 5 bis 100 Gewichtsteile Lösungsmittel pro Gewichtsteil der Verbindung der allgemeinen Formel XXI eingesetzt werden. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise im Bereich von -10°C bis Raumtemperatur. Die Reaktionszeit ist nicht kritisch, sie hängt vom Halogenierungsmittel und der Reaktionstemperatur ab. Im allgemeinen genügen Reaktionszeiten von 15 Minuten bis 5 Stunden.

Die verfahrensgemäß eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel XXI können durch Kondensation von L-Arginin der Formel II mit äquimolaren Mengen eines Arylsulfonylhalogenids der allgemeinen Formel VII nach der vorstehend beschriebenen Methode zur Kondensation eines L-Argininamids mit einem Arylsulfonylhalogenid hergestellt werden.

(d) Guanidylierung eines N²-Arylsulfonyl-L-ornithinamids oder dessen Salz mit einer Säure.

Das Verfahren wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



R und Ar haben die vorstehende Bedeutung.

Beispiele für verwendbare Guanidylierungsmittel sind O-Alkylisoharnstoffe, S-Alkylisothioharnstoffe, 1-Guanyl-3,5-dimethylpyrazol und Carbodiimide. Die bevorzugten Guanidylierungsmittel sind O-Alkylisoharnstoffe und S-Alkylisothioharnstoffe.

Die Guanidylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII mit einem O-Alkylisoharnstoff oder S-Alkylisothioharnstoff wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 50 Stunden durchgeführt. Beispiele für bevorzugt verwendete Basen sind Triäthylamin, Pyridin, Natriumhydroxid und Natriummethoxid. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,01 bis 0,1 Äquivalenten des N²-Arylsulfonyl-L-ornithinamids verwendet. Beispiele für bevorzugt eingesetzte Lösungsmittel sind Wasser, wäßriges Äthanol und wäßriges Dioxan. Nach beendeter Umsetzung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Eindampfen des Lösungsmittels und nachfolgende Abtrennung der überschüssigen Base und des entstandenen Salzes durch Waschen mit Wasser isoliert.

Die Esterderivate der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ oder R₁₁ Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder 5-Indanylreste bedeuten, können aus einem Carbonsäurederivat eines N²-Arylsulfonyl-L-argininamids der allgemeinen Formel I, in der R₂, R₅, R₈, R₉, R₁₀ oder R₁₁ Wasserstoffato-

me bedeuten, in an sich bekannter Weise durch Veresterung hergestellt werden. Die Carbonsäure-Derivate können ihrerseits aus den Estern durch Hydrolyse oder Acidolyse hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit anorganischen und organischen Säuren Salze. Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} oder R_{11} ein Wasserstoffatom bedeuten und die eine freie Carboxylgruppe enthalten, bilden mit den verschiedensten anorganischen oder organischen Basen Salze. Beispiele für die zur Salzbildung verwendbaren Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Glukonsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure. Beispiele für die zur Salzbildung verwendbaren Basen sind Natrium-, Kalium- und Ammoniumhydroxid, Triäthylamin, Procain, Dibenzylamin, 1-Ephenamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin und N-Äthylpiperidin. Durch Behandlung der Salze mit einer Base bzw. Säure werden die freien Amide regeneriert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze sind wertvolle Arzneistoffe aufgrund ihrer spezifischen Thrombin-Hemmung und ihrer niedrigen Toxizität. Sie können daher zur Bestimmung von Thrombin im Blut sowie zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen eingesetzt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ferner wertvolle Inhibitoren der Thrombozytenaggregation.

Die Thrombinhemmung der Verbindungen der Erfindung wird mit der Wirksamkeit des aus der US-PS 3 622 615 bekannten Thrombininhibitors N^2 -(p-Tolylsulfonyl)-L-argininmethylesters durch Ermittlung der Fibrinogen-Koagulationszeit verglichen.

Die Messung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Es wird eine Fibrinogenlösung durch Auflösen von 150 mg Rinder-Fibrinogen (Cohn-Fraktion I) in 40 ml eines Borat-Kochsalzpuffers (pH 7,4) hergestellt. Zur Herstellung einer Blindprobe werden 0,8 ml dieser Fibrinogenlösung mit 0,1 ml eines Borat-Kochsalz-Puffers (pH 7,4) versetzt. Weitere 0,8 ml der ursprünglichen Fibrinogenlösung werden mit 0,1 ml einer Probelösung im selben Puffer versetzt. Schließlich werden diese beiden Lösungen in einem Eisbad mit jeweils 0,1 ml einer Thrombinlösung (5 Einheiten/ml) versetzt. Nach erfolgter Zugabe werden die Reaktionsgemische sofort aus dem Eisbad genommen und in ein bei 25°C thermostatisiertes Bad verbracht. Die Koagulationszeit ist die Zeitspanne, die zwischen dem Einbringen in das auf 25°C erwärmte Bad und dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von Fibrinfäden verstreicht. In den Fällen, in denen keine Probezugabe erfolgte, beträgt die Koagulationszeit 50 bis 55 Sekunden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt. Der Ausdruck "zur Verdoppelung der Koagulationszeit erforderliche Konzentration" bedeutet die Konzentration des Wirkstoffs, die erforderlich ist, um die normale Koagulationszeit von 50 bis 55 Sekunden auf 100 bis 110 Sekunden zu verdoppeln. Die zur Verdoppelung der Koagulationszeit erforderliche Konzentration beträgt bei Verwendung von N²-(p-Tolylsulfonyl)-L-argininmethylester 1100 Mikromol.

Die in Tabelle I angegebenen Inhibitoren der allgemeinen Formel I werden durch die Reste R und Ar gekennzeichnet. Ferner ist die zur Salzbildung verwendete Verbindung angegeben.

Bei intravenöser Verabfolgung einer Lösung der Verbindungen der allgemeinen Formel I an Tiere bleibt die Thrombininhibition im Blutkreislauf 1 bis 3 Stunden erhalten. Die Halbwertszeit der Verbindungen im Blutkreislauf beträgt etwa 60 Minuten. Die physiologischen Bedingungen der Versuchstiere (Ratten, Kaninchen, Hunde und Schimpansen) werden gut beibehalten.

ten. Die durch Thrombin-Infusion verursachte experimentelle Fibrinogenabnahme bei Tieren wird mit gutem Erfolg durch die gleichzeitig erfolgte Infusion der Verbindungen der Erfindung unter Kontrolle gehalten.

Die akute Toxizität (LD_{50}) wird 24 Stunden nach intraperitonealer Verabfolgung der Verbindungen der allgemeinen Formel I an männliche Mäuse mit einem Körpergewicht von 20 g bestimmt. Sie beträgt etwa 1000 bis 10 000 mg/kg Körpergewicht.

Repräsentative LD_{50} -Werte für Verbindungen der Erfindung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Verbindung	LD_{50} (mg/kg)
N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin	> 1 500
N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin	1 900-2 400
N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthoxyäthyl)- β -alanin	660-1 000
N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin	660-1 000
N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin	2 000
N^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin	> 1 500
N^2 -(6,7-Dimethyl-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin	> 1 500
N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthylthioäthyl)-glycin	> 1 000
N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1 000

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)
N ² -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1 000
N ² -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycin	> 1 000
N ² -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycin	> 1 500
N ² -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylglycin	> 1 500
N ² -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylmethylglycin	> 1 500
N ² -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin	600
N ² -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin	620
N ² -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin	> 1 500
N ² -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylmethylalanin	> 1 500
1- $\sqrt{N^2}$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-2-piperidincarbonsäure	1 500
1- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester	670 - 1 000
1- $\sqrt{N^2}$ -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure	670 - 1 000
1- $\sqrt{N^2}$ -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäure	700 - 1 000
1- $\sqrt{N^2}$ -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-2-piperidincarbonsäure	700 - 1 000
4- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-3-morpholincarbonsäure	> 1 000

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)
2- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure	> 1 000
2- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1-isoindolincarbonsäure	> 1 000

Die LD₅₀-Werte für N²-Dansyl-N-butyl-L-argininamid und N²-Dansyl-N-methyl-N-butyl-L-argininamid betragen 75 bzw. 70 mg/kg unter den gleichen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Form üblicher Arzneipräparate parenteral, d.h. intramuskulär, intravenös oder subkutan, oder oral verabfolgt werden. Die Arzneipräparate enthalten neben dem Wirkstoff übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel und/oder Hilfsstoffe.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

(A) N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginin

Eine Lösung von 83,6 g L-Arginin in 800 ml 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung wird unter starkem Rühren mit einer Lösung von 114,7 g 6,7-Dimethoxy-²naphthalinsulfonylchlorid in 800 ml Benzol versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden auf 60°C erwärmt und gerührt. Während dieser Zeit fällt das Produkt aus. Nach 1-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Fällung abfiltriert und nacheinander mit Benzol und Wasser gewaschen. Ausbeute 129 g (76 % d. Th.) der Titelverbindung vom F. 252 bis 255°C.

(B) N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginylchlorid

Eine Suspension von 2,0 g N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginin in 20 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird kalter wasserfreier Diäthyläther zugesetzt, die entstandene Fällung abfiltriert, und mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

(C) N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-tert.-butylester

Eine Lösung von 2,64 g N-Butylglycin-tert.-butylester in 20 ml Chloroform wird vorsichtig mit der in (B) erhaltenen Verbindung versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch zweimal mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und hierauf zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Wasser digeriert. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther umkristallisiert. Ausbeute 2,28 g (82 % d. Th.) der Titelverbindung vom F. 164 bis 166°C.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3390, 3165, 1735 und 1370 cm⁻¹.

(D) N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin

Eine Lösung von 2,0 g der in (C) erhaltenen Verbindung in 20 ml Chloroform wird mit 50 ml einer 15prozentigen Lösung von Chlorwasserstoff in Äthylacetat versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft, der Rückstand mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und sodann an 80 ml eine Kationenhharzaustauschers in der H⁺-Form einer Korngröße von 50 bis 75 Mikron chromatographiert. Der Kationenhharzaustauscher wurde in Wasser in eine Chromatographiersäule eingefüllt. Zunächst wird mit Wasser und sodann mit 3prozentiger wäßriger Ammoniaklösung eluiert. Die mit der

Ammoniaklösung eluierte Fraktion wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute 1,43 g (79 % d.Th.) der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Pressling): 3360, 3140 und 1622 cm^{-1} .

Folgende Verbindungen werden in ähnlicher Weise hergestellt:

N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl- β -alanin

N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-N-(2-methoxyäthyl)-N-(3-carboxypropyl)-L-argininamid

N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin,

N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin-tert.-butylester

N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)- β -alanin,

N^2 -(6,7-Diäthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin

N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(2-methylthioäthyl)-N-(3-carboxypropyl)-L-argininamid

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(3-methylthiopropyl)-glycin

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthylthioäthyl)- β -alanin,

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl-glycinbenzylester

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-tert.-butoxycarbonylpropyl)-L-argininamid

N^2 -(6,7-Diäthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-glycin

4-N- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylaminobuttersäure
 N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthyl- β -alanin
 N^2 -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-phenylpropyl)-glycin
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzyl- β -alanin
 N^2 -(5-Nitro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin
 N^2 -(7-Hydroxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin
 N^2 -(5-Cyano-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylglycin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl- β -alanin
 N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl- β -alanin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfurylalanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-(3-carboxypropyl)-N-tetrahydrofurfuryl-L-argininamid
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylalanin
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-isobutylalanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-phenylpropyl)-alanin
 N^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylalanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylalanin

- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl-methylalanin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylbutyrin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-furylmethyl)-glycin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-3-furylmethyl)-glycin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-thenyl)-glycin
- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-thenyl)-glycin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-2-thenyl)-glycin
- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-3-thenyl)-glycin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-acetyl-äthyl)-glycin
- N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(4-methoxyfurfuryl)-glycin
- N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(5-methylfurfuryl)-glycin
- N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(1,4-dioxacyclohexylmethyl)-glycin
- 1- $[N^2$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methoxy-piperidin-2-carbonsäure
- 1- $[N^2$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-5-methyl-hexamethylenimin-2-carbonsäure
- 1- $[N^2$ -(3,7-Dimethyl-2-dibenzofuranyl)-L-arginyl]-4,4-dimethyl-2-piperidincarbonsäure
- N^2 -(3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(tetrahydro-2-pyranylmethyl)-glycin.

B e i s p i e l 2

(A) N²-(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginylchlorid

Eine Suspension von 2,5 g N²-(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginin in 20 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit kaltem wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

(B) 1-N²-(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

Eine Lösung von 2,2 g 2-Piperidincarbonsäureäthylester und 4,1 ml Triäthylamin in 50 ml Chloroform wird in einem Eiskochsalz-Kältebad abgekühlt und anteilsweise unter Rühren mit der in (A) erhaltenen Verbindung versetzt. Das Gemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Chloroform versetzt, die Chloroformlösung zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Diäthyläther gewa-

schen. Ausbeute 2,9 g der Titelverbindung. Das Flavianat schmilzt bei 192 bis 193°C. IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3210, 1747 und 1638 cm⁻¹.

(C) 1-N²-(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-2-piperidincarbonsäure

Eine Lösung von 2,8 g der in (B) erhaltenen Verbindung in 15 ml Methanol und 10 ml 2 n Natronlauge wird 10 Stunden auf 60°C erwärmt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und an 200 ml eines Kationenharzaustauschers in der H⁺-Form einer Korngröße von 50 bis 75 Mikron chromatographiert. Der Kationenaustauscher wird in die Chromatographiersäule in Wasser eingeschlämmt, mit einem Gemisch von Äthanol und Wasser (1 : 4) gewaschen und mit einem Gemisch von Äthanol, Wasser und konzentrierter Ammoniaklösung (10 : 9 : 1) eluiert. Die Hauptfraktion wird zur Trockene eingedampft und mit Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 2,0 g der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3200 (breit), 1620 und 1150 cm⁻¹.

Folgende Verbindungen werden in ähnlicher Weise hergestellt:

N²-(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin

N²-(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthoxyäthyl)-glycin

N²-(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin

N²-(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methylthioäthyl)-glycin

N²-(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthyl-β-alanin

N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-N-benzyl-N-(3-carboxypropyl)-L-argininamid

N²-(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylnorleucin

N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylisoleucin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-pentylbutyrin
 N^2 -(6,7-Diäthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylalanin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cycloheptyl-
alanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-
alanin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthoxy-
äthyl)-alanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexyl- β -
alanin
 N^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxy-
äthyl)-norvalin
 N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylleucin
1- $\angle N^2$ -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(5-Äthoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(7-Äthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(6,7-Diäthoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-tert.-bu-
tyl-2-piperidincarbonsäure
1- $\angle N^2$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäurephenylester
1- $\angle N^2$ -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-
piperidincarbonsäurebenzylester

- 1- $\sqrt{N^2}$ -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäurebenzylester
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(5-Nitro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(7-Hydroxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(5-Cyano-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-äthyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-6-methyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-4-tert.-butyl-2-piperidincarbonsäure
- 1- $\sqrt{N^2}$ -(6-Nitro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-indolin-2-carbonsäure
- 2- $\sqrt{N^2}$ -(5-Cyano-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-isoindolin-1-carbonsäure
- 4- $\sqrt{N^2}$ -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-thiomorpholin-3-carbonsäure
- 4- $\sqrt{N^2}$ -(6,7-Dimethyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- $\sqrt{N^2}$ -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-3-carboxythiomorpholin-1-oxid

- 4- \overline{N}^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(7-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(7-Hydroxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(5-Nitro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-thiamorpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(5-Cyano-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-thiamorpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäureäthylester
- 4- \overline{N}^2 -(5-Äthoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-morpholin-3-carbonsäure
- 4- \overline{N}^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-thiamorpholin-3-carbonsäure
- 3- \overline{N}^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-thiazolidin-4-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-isoindolin-1-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-isoindolin-1-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(5-Äthoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure.

B e i s p i e l 3

(A) N^G-Nitro-N²-(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester

Eine Lösung von 28,3 g N^G-Nitro-N²-(tert.-butoxycarbonyl)-L-arginin in 450 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -5°C unter Rühren mit 12,4 ml Triäthylamin und 12,4 ml Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 14,2 g N-(2-Methoxyäthyl)-glycinäthylester versetzt und 15 Minuten bei -5°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand in 400 ml Äthylacetat aufgenommen und nacheinander mit 200 ml Wasser, 100 ml 5prozentiger Natriumbicarbonatlösung, 100 ml 10prozentiger Citronensäurelösung und 200 ml Wasser gewaschen. Die Äthylacetatlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform gelöst und die Lösung auf eine mit Chloroform eingeschlammte Kieselgelsäule einer Länge von 80 cm und mit einem Durchmesser von 6 cm gegeben. Das Produkt wird zunächst mit Chloroform und sodann mit einem Gemisch von 3 % Methanol und Chloroform eluiert. Die mit 3 % Methanol und Chloroform eluierte Fraktion wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute 25,8 g (63 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines Sirups.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3300, 1740 und 1690 cm⁻¹.

(B) N^G-Nitro-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylesterhydrochlorid

Eine Lösung von 29,8 g der in (A) erhaltenen Verbindung in 50 ml Äthylacetat wird bei 0°C unter Rühren mit 80 ml einer 10prozentigen Lösung von Chlorwasserstoff in Äthylacetat versetzt. Nach 3 Stunden wird die Lösung mit 200 ml wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Hierbei fällt ein viskoses öliges Produkt aus. Das Produkt wird abfiltriert und mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 24,1 g der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

(C) N^G -Nitro- N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester

Eine Lösung von 4,0 g der in (B) erhaltenen Verbindung in 20 ml Wasser und 20 ml Dioxan wird mit 2,5 g Natriumbicarbonat und sodann bei 5°C unter Rühren mit einer Lösung von 3,5 g 6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonylchlorid in 30 ml Dioxan versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in 40 ml Chloroform gelöst und mit 10 ml 1 n Salzsäure und 20 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, an 50 g mit Chloroform eingeschlammtem Kieselgel chromatographiert, mit Chloroform gewaschen und mit 3 % Methanol und Chloroform eluiert. Die mit 3 % Methanol und Chloroform eluierte Fraktion wird eingedampft. Ausbeute 5,3 g (87 % d. Th.) der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3240, 1740 und 1630 cm^{-1} .

(D) N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester

Eine Lösung von 3,0 g der in (C) erhaltenen Verbindung in 50 ml Äthanol und 0,5 ml Essigsäure wird mit 0,5 g Palladiummohr versetzt und 100 Stunden bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das ölige Produkt wird aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther umgefällt. Ausbeute 2,53 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Flavianat schmilzt bei 185°C.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3375, 3200 und 1740 cm^{-1} .

(E) N²-(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin

Eine Lösung von 2,5 g der in (D) erhaltenen Verbindung in 5 ml Äthanol und 7 ml 1 n Natronlauge wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung auf 5 ml eingedampft und an 80 ml eines Kationenharzaustauschers in der H⁺-Form einer Korngröße von 50 bis 75 Mikron chromatographiert. Der Kationenharzaustauscher wurde in die Chromatographiesäule mit Wasser eingeschlämmt. Danach wird die Säule mit Wasser gewaschen und mit 3prozentiger wäßriger Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Umfällung mit einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther gereinigt. Ausbeute 1,32 g (72 % d. Th.) der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

I.R.-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3380, 3180 und 1630 cm⁻¹.

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

N²-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin,

N²-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin

N²-(7-Äthyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin

N²-(5-Methoxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-cyclohexylglycin

N²-(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(3-cyclohexyl)propylglycin

2-/N²-(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure

2-/N²-(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-isoindolin-1-carbonsäure

2-/N²-(6,7-Dimethyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-isoindolin-1-carbonsäure

- 2- \overline{N}^2 -(2-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-isoindolin-1-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-isoindolin-1-carbonsäure,
- 2- \overline{N}^2 -(5-Chlor-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
- 1- \overline{N}^2 -(5-Hydroxy-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-isoindolin-1-carbonsäure
- 2- \overline{N}^2 -(1-Naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure.

B e i s p i e l 4

(A) L-Arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 4,0 g N^G -Nitro-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester-hydrochlorid in 50 ml Äthanol wird mit 0,5 g Palladiummohr versetzt und 150 Stunden bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther umgefällt. Ausbeute 3,0 g (81 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines Pulvers.

(B) N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycinäthylester

Eine Lösung von 2,0 g der in (A) erhaltenen Verbindung und 1,95 g Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser und 10 ml Dioxan wird bei 0°C innerhalb 30 Minuten tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 2,17 g 4,6-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonylchlorid in 30 ml Dioxan versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird das Lösungsmittel eingedampft, der Rückstand in 50 ml

Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung filtriert und das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet. Sodann werden 150 ml Diäthyläther zugegeben. Es entsteht eine Fällung. Die Lösung wird von der Fällung dekantiert und die Fällung durch Umfällung aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther gereinigt. Ausbeute 2,31 g (72 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Flavianat schmilzt bei 225 bis 227°C.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3375, 3200 und 1742 cm^{-1} .

(B) N^2 -(4,6-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin

Die Verbindung wird gemäß Beispiel 3 (E) hergestellt. Sie fällt als amorpher Feststoff an.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3360, 3180 und 1610 cm^{-1} .

B e i s p i e l 5

(A) N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycin

Gemäß Beispiel 3 wird N^G -Nitro- N^2 -(6,7-dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-phenäthylglycinbenzylester vom F. 133 bis 135°C hergestellt.

Eine Lösung von 3,0 g dieser Verbindung in 50 ml Äthanol und 0,5 ml Essigsäure wird mit 0,5 g Palladiummohr versetzt und 100 Stunden bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und an 80 ml eines Kationenharzaustauschers in der H^+ -Form einer Korngröße von 50 bis 75 Mikron chromatographiert. Der Kationenharzaustauscher wird mit Wasser in die Chromatographiesäule eingeschlämmt. Sodann wird mit Wasser gewaschen und mit 3prozentiger Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute 1,71 g (70 % d. Th.) der Titelverbindung als amorpher Feststoff.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3360, 3200 und 1590 cm^{-1} .

B e i s p i e l 6

(A) N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycylchlorid-hydrochlorid

Eine Suspension von 2,0 g N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin in 20 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit kaltem wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

(B) N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-methoxyäthyl)-glycin-m-tolylester-hydrochlorid

Ein Gemisch von 2,0 g m-Kresol und des in (A) erhaltenen Produkts wird 50 Minuten auf 90°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und sodann mit 10 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Nach Zusatz von kaltem wasserfreiem Diäthyläther erfolgt eine Fällung, die abfiltriert und mehrmals mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen wird. Ausbeute 2,12 g (86 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines Pulvers.

IR-Absorptionsspektrum (als Kaliumbromid-Preßling): 3250, 3100, 1740 und 1640 cm^{-1} .

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthylthioäthyl)-glycinphenylester

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-äthylthioäthyl)-glycinbenzylester

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-benzylglycinphenylester

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-furfuryl-glycinbenzylester

N^2 -(6,7-Dimethoxy-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl-glycinphenylester

1-/ N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-piperidincarbonsäurephenylester

1-/ N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-äthyl-2-piperidincarbonsäurebenzylester

1-/ N^2 -(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-4-methyl-2-piperidincarbonsäurebenzylester

4-/ N^2 -(7-Methyl-2-naphthylsulfonyl)-L-arginyl/-morpholin-3-carbonsäureäthylester.

Verschiedene andere N^2 -Arylsulfonyl-L-argininamide und deren Salze mit Säuren werden auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

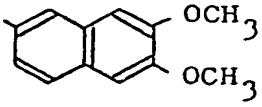
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
1		$ \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
2	"	$ \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
3	"	$ \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
4	"	$ \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
5	"	$ \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
6	"	$ \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
7	"	$ \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: ber. unten: gef.			
			C	H	N	
8	1	Pulver	52,76 52,68	6,35 6,21	13,38 13,30	3,360 3,160 1,620
	1	134-136	52,25 52,07	6,82 6,73	11,29 10,89	3,360 3,180 1,740 1,375
0.3	1	Pulver	53,62 53,48	6,56 6,43	13,03 12,98	3,360 3,140 1,622
	1	164-166	52,98 52,69	7,00 6,98	11,04 10,86	3,390 3,165 1,735 1,370
2	1	Pulver	53,62 53,43	6,56 6,51	13,03 13,12	3,360 3,160 1,620
	1	"	52,98 52,59	7,00 6,79	11,04 10,89	3,390 3,170 1,737 1,370
5	1	"	54,43 54,38	6,76 6,79	12,70 12,56	3,350 3,180 1,630

Tabelle I - Fortsetzung

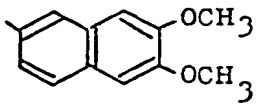
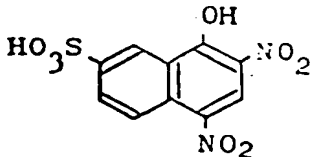
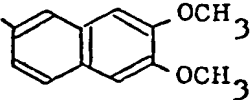
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
8		$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
9	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
10	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
11	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
12	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
13	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
14	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: ber.	unten: gef.		
			C	H	N	
	1	195-196	53,69 53,40	7,15 7,12	10,80 10,56	3,380 3,180 1,738 1,375
1.5	1	Pulver	55,21 54,98	6,95 7,02	12,38 12,47	3,360 3,200 1,622
	1	198-200	54,37 54,30	7,30 7,27	10,57 10,36	3,360 3,160 1,730 1,368
	1	Pulver	56,64 56,41	7,30 7,17	11,80 11,51	3,360 3,180 1,620
	1	172-174	55,64 55,31	7,59 7,63	10,14 10,18	3,380 3,180 1,740 1,375
0.5	3	Pulver	51,20 50,93	6,17 6,02	12,98 12,63	3,380 3,180 1,630
1.5	3	185	47,67 47,64	4,92 4,81	11,12 11,12	3,375 3,200 1,740

- Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
15		$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
16	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	-
17	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
18	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
19	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
20	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
21	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-

72

2655636

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
2.5	3	Pulver	52,07	6,37	12,67	3,380
			52,21	6,04	12,51	3,200 1,620
	3	"	53,69	6,76	12,04	3,380
			53,53	6,69	12,38	3,200 1,740
2.5	1	"	52,90	6,57	12,34	3,350
			52,71	6,43	12,46	3,160 1,640
	1	"	52,40	6,96	10,54	3,340
			52,16	7,13	10,28	3,160 1,735 1,380
5	1	"	52,07	6,37	12,65	3,360
			51,91	6,19	12,38	3,160 1,620
	1	"	51,68	6,82	10,76	3,380
			51,43	6,66	10,58	3,160 1,740 1,370
4	1	"	52,90	6,57	12,34	3,360
			52,59	6,41	12,16	3,160 1,640

709825/1063

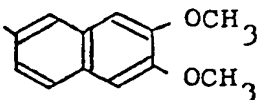
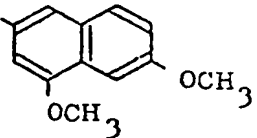
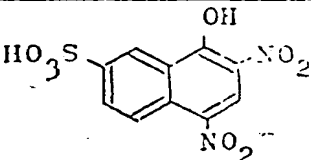
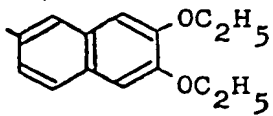
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
22		$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{cases}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
23		$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
24	"	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	
25	"	$-\text{N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
26	"	$-\text{N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{cases}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
27		$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
28	"	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{cases}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentration zur Verdoppe- lung der Koagulations- zeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	1	Pulver	52,98 52,73	7,00 7,00	11,04 10,82	3,377 3,160 1,740 1,368
4	4	"	51,20 51,31	6,17 6,01	12,98 12,67	3,360 3,180 1,610
	4	225-227	47,67 47,62	4,92 4,84	11,12 11,18	3,375 3,200 1,742
2	1	Pulver	53,62 53,58	6,56 6,48	13,03 12,94	3,380 3,200 1,630
	1	224	52,98 52,73	7,00 7,00	11,04 10,82	3,360 3,160 1,740 1,370
15	1	Pulver	52,89 52,77	6,57 6,80	12,34 12,59	3,380 3,200 1,625
	1	"	52,39 52,10	6,97 6,84	10,54 10,21	3,370 3,150 1,740 1,370

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

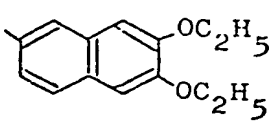
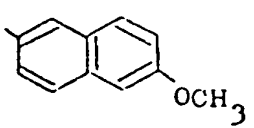
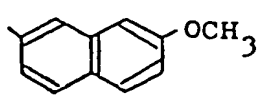
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
29		$-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-
30	"	$-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
31		$-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-
32	"	$-\text{N} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
33	"	$-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-
34	"	$-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
35		$-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentration zur Verdop- pelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr.) (cm^{-1})
			oben:	ber.		
			unten:	gef.		
			C	H	N	
	1	Pulver	55,20 55,00	6,95 6,81	12,38 12,21	3,360 3,150 1,620
	1	"	54,36 54,25	7,30 7,11	10,57 10,81	3,370 3,200 1,735 1,370
0.5	1	"	54,43 54,21	6,55 6,50	13,80 13,79	3,360 3,180 1,632
	1	"	53,63 53,50	7,00 6,79	11,58 11,40	3,380 3,200 1,740 1,370
	1	"	51,86 51,64	6,13 6,09	13,75 13,84	3,370 3,200 1,625
	1	"	55,21 55,11	6,95 6,76	12,38 12,27	3,380 3,180 1,738 1,368
0.5	3	"	51,86 51,72	6,13 6,11	13,75 13,63	3,370 3,160 1,620

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
36		$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} $	
37	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
38	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
39	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
40	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
41	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
42	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentration zur Verdop- pelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften, oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben:	ber.	unten: gef.	
			C	H	N	
	3	158-160	47,94 47,83	4,85 4,80	11,51 11,43	3,375 3,200 1,740
	1	Pulver	53,53 53,40	6,33 6,21	14,19 14,04	3,375 3,150 1,620
	1	"	52,86 52,77	6,83 6,66	11,86 11,75	3,380 3,200 1,740 1,370
0.5	1	"	54,43 54,22	6,55 6,31	13,80 13,59	3,380 3,150 1,620
	1	131-137 (Zers.)	53,63 53,40	7,00 7,10	11,58 11,40	3,380 3,160 1,750 1,640
	1	Pulver	55,26 55,21	6,76 6,65	13,43 13,29	3,350 1,630
	1	169-175 (Zers.)	54,35 54,27	7,17 7,00	11,32 11,08	3,350 3,180 1,740 1,640

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
43		$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
44	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
45	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
46	"	$ \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
47	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
48	"	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
49		$ \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	0.5 H ₂ SO ₃

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: C	ber. H	gef. N	
2.5	1	Pulver	51,86 51,77	6,13 6,00	13,75 13,72	3,365 3,200 1,620
	1	"	51,47 51,20	6,65 6,35	11,54 11,24	3,370 3,200 1,740 1,370
	1	"	54,43 54,28	6,55 6,31	13,80 13,70	3,375 3,200 1,622
	1	"	53,63 53,53	7,00 7,08	11,58 11,40	3,380 3,200 1,740 1,370
	1	"	52,76 52,47	6,35 6,01	13,38 13,09	3,375 3,180 1,620
	1	"	52,24 52,00	6,82 6,55	11,28 11,00	3,380 3,200 1,740 1,368
	1	189-191 (Zers.)	55,68 55,36	6,33 6,35	10,47 10,45	3,360 3,160 1,730

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
50			-
51	"		
52	"		-
53	"		
54	"		-
55	"		
56	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentration zur Verdoppe- lung der Koa- gulations- zeit, μMol	Herstellung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
2.5	1	Pulver	56,73	5,82	12,25	3,370
			56,43	5,80	12,19	3,200 1,615
	1	132-135 (Zers.)	52,78	5,17	10,26	3,360
			52,61	5,15	10,23	3,180 1,720
10	1	Pulver	57,42	6,02	11,96	3,360
			57,19	6,10	11,73	3,160 1,620
	1	157-158 (Zers.)	52,78	5,17	10,26	3,380
			52,63	5,14	10,09	3,220 1,750
3.0	1	Pulver	57,42	6,02	11,96	3,360
			57,09	6,06	11,74	3,200 1,590
	1	155-157 (Zers.)	53,25	5,30	10,11	3,380
			53,13	5,21	10,03	3,180 1,720
50	1	Pulver	58,08	6,22	11,68	3 200- 3 380 (breit)
			57,93	6,04	11,54	1,620

Tabelle I - Fortsetzung

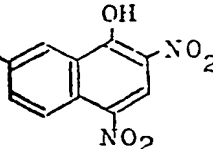
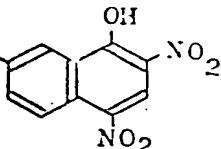
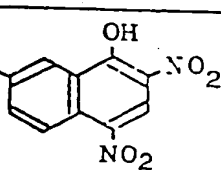
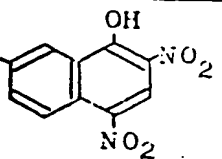
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} $	(I)
Ar	R	Säure oder Hydrat
57	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	HO_3S 
58	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
59	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	HO_3S 
60	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
61	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	HO_3S 
62	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	-
63	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $	HO_3S 

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	1	153-156 (Zers.)	52,28 52,14	5,03 4,98	10,41 10,36	3,400 3,080 1,740
6.5	1	Pulver	56,73 56,58	5,82 5,73	12,25 12,14	3,000-3,400 (breit) 1,600
	1	144-148 (Zers.)	53,67 53,69	5,26 5,24	10,43 10,39	3,360 3,200 1,720
50	1	Pulver	59,04 59,14	6,19 6,15	12,30 12,28	3,040-3,360 (breit) 1,610
	1	155-158 (Zers.)	53,19 54,97	5,12 5,06	10,59 10,48	3,400 3,200 1,730
15	1	Pulver	58,37 58,19	6,00 5,98	12,61 12,49	3,300 (breit) 1,640
	1	147-150 (Zers.)	59,19 59,23	5,12 5,07	10,59 10,54	3,400 3,230 1,750

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
64			-
65			-
66	"		-
67			-
68			1/2H ₂ SO ₃
69	"		-
70	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstellung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
20	1	Pulver	58,37 58,21	6,00 5,93	12,61 12,46	3,200 (breit) 1,620
	1	"	60,29 60,21	6,58 6,56	11,72 11,64	3,365 3,170 1,730
2.0	1	"	57,66 57,48	5,77 5,74	12,93 12,84	3,360 3,160 1,610
1	1	"	50,25 50,45	5,95 6,01	13,32 13,15	3,350 1,620 1,380 1,150
	1	"	50,43 50,57	6,65 6,58	10,50 10,71	3,350 1,745 1,650 1,360
5	1	171-172	50,60 50,51	6,19 6,30	12,29 12,40	3,400 1,635 1,260 1,160
	2	Pulver	55,40 55,65	6,62 6,81	12,43 12,19	3,220 1,750 1,640

Tabelle I - Fortsetzung

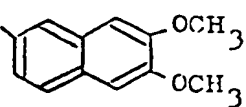
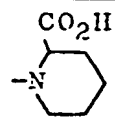
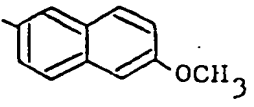
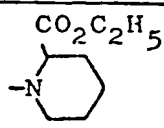
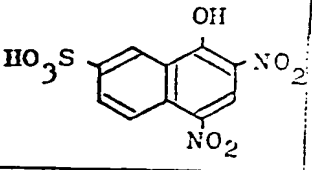
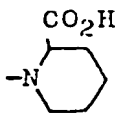
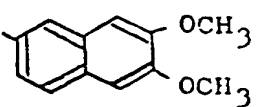
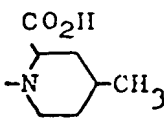
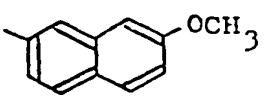
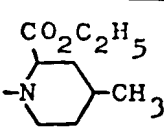
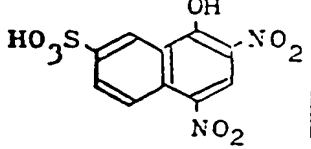
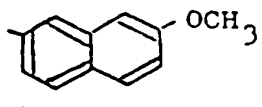
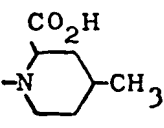
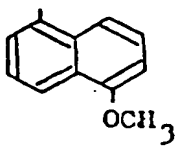
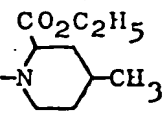
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
71			-
72			
73	"		-
74			-
75			
76			-
77			-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentration zur Verdop- pelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstellung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse oben: ber. unten: gef.			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			C	H	N	
5	2	Pulver	53,82 53,66	6,21 5,96	13,08 12,81	3,350 1,625 1,155
	2	192-193	49,58 49,24	4,87 4,70	11,56 11,85	3,210 1,747 1,638
3	2	Pulver	54,64 56,88	6,18 6,31	13,85 13,83	(breit) 3,200 1,620 1,150
0.4	2	"	54,63 54,50	6,42 6,09	12,74 12,81	3,370 1,625 1,158
	2	188-190	50,17 50,01	5,03 4,78	11,38 11,56	3,200 1,740 1,635
0.15	2	Pulver	55,47 55,49	6,40 6,33	13,98 13,51	(breit) 3,250 1,625
	2	"	57,02 56,81	6,81 6,91	12,79 12,78	3,200 1,740 1,635

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
78			-
79			
80	"		-
81			
82	"		-
83			
84	"		-

709825/1063

1

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstellung gemäß Beispiel	Eigen- schaf- ten oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: ber.	unten: gef.		
			C	H	N	
	2	Pulver	55,47 55,31	6,40 6,68	13,48 13,21	3,350 1,620 1,150
	2	222-223	49,82 49,57	5,09 4,88	11,99 11,68	3,200 1,745 1,630
0.35	2	Pulver	54,63 54,55	6,42 6,42	12,74 12,58	(breit) 3,350 1,620 1,150
	2	154-156	50,92 51,28	5,37 5,21	10,66 10,59	3,400 1,735 1,635
	2	Pulver	56,13 56,11	6,80 6,85	12,12 11,95	(breit) 3,300 1,610 1,255
	2	179-180	50,38 50,34	5,23 5,18	10,82 11,05	3,380 1,735 1,635
	2	Pulver	55,40 55,71	6,62 6,48	12,43 12,53	3,360 1,620 1,150

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
85			
86	"		-
87			-
88	"		-
89	"		-
90	"		-
91	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: C	ber. H	gef. N	
	2	125 (Erwei- chen)	50,73 50,58	5,18 5,11	11,19 10,93	3,380 1,735 1,638
	2	Pulver	56,26 56,41	6,61 6,48	13,12 13,27	3,360 1,620 1,158
	2	"	57,50 57,56	7,15 7,08	11,56 11,71	3,330 2,960 1,740 1,640
0.5	2	"	56,13 56,11	6,80 6,81	12,12 11,96	3,400 1,620
	2	"	57,50 57,15	7,15 7,21	11,56 11,62	3,360 2,960 1,735
	2	"	56,13 56,21	6,80 6,81	12,12 12,03	3,400 1,620 1,150
	2	"	54,63 54,54	6,42 6,40	12,74 12,68	3,350 1,620 1,150

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

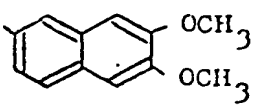
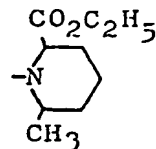
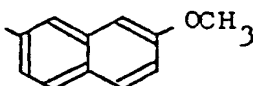
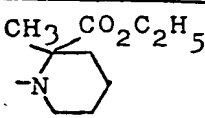
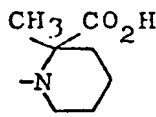
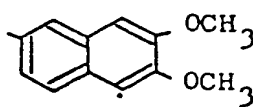
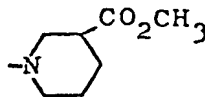
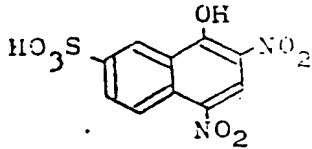
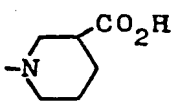
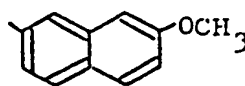
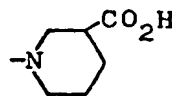
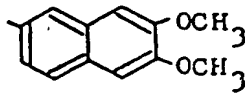
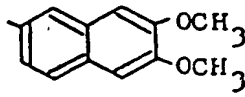
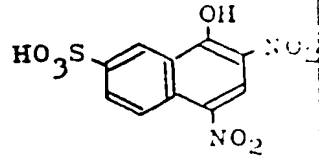
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
92			-
93			-
94	"		-
95			
96	"		-
97			-
98		 	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	2	Pulver	56,13 56,08	6,80 6,91	12,12 12,08	3,250 1,740 1,640
	2	"	57,02 56,86	6,81 6,83	12,79 12,68	3,230 1,740 1,650
	2	"	54,63 54,59	6,42 6,38	12,74 12,68	3,250 1,620 1,160
	2	161-163	48,97 49,05	4,71 4,73	11,76 11,58	3,340 1,738 1,635
	2	Pulver	53,82 53,68	6,21 6,03	13,08 12,85	3,370 1,635 1,255 1,155
	2	"	54,64 54,58	6,18 6,09	13,85 13,93	3,370 1,640 1,260 1,155
	1	165-168 (Zers.)	51,94 51,50	5,64 5,41	10,34 10,10	3,390 3,220 1,740

Tabelle I - Fortsetzung

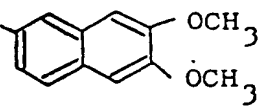
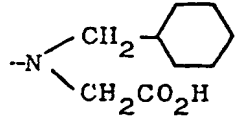
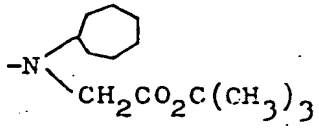
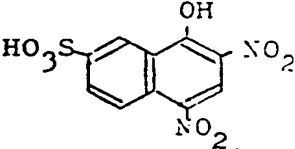
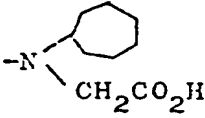
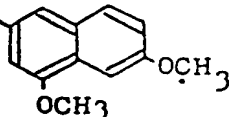
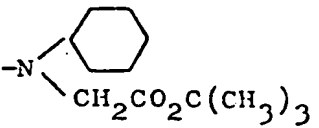
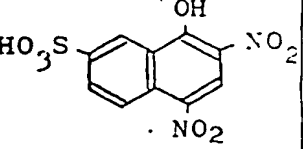
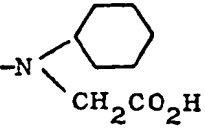
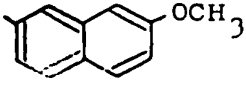
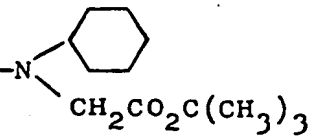
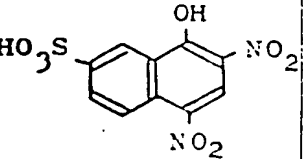
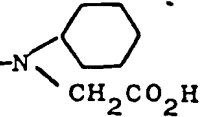
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
99			-
100	"		
101	"		-
102			
103	"		-
104			
105	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMpl	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: C	ber. H	gef. N	
	1	Pulver	56,13 56,00	6,81 6,73	12,12 12,01	3,350 (breit) 1,640
	1	178-181 (Zers.)	51,94 52,24	5,64 5,60	10,34 10,28	3,400 3,200 1,735
	1	Pulver	56,13 56,28	6,81 6,59	12,12 12,31	3,350 (breit) 1,640
	1	162-165 (Zers.)	51,43 51,28	5,50 5,21	10,50 10,21	3,370 3,200 1,730
	1	Pulver	55,40 55,28	6,62 6,32	12,43 12,03	3,300 (breit) 1,610 (breit)
	1	158-160 (Zers.)	52,75 52,56	5,56 5,43	11,04 10,97	3,405 3,220 1,740
	1	Pulver	56,26 56,01	6,61 6,49	13,13 13,21	3,320 (breit) 1,640

709825/1063

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
106			
107	"		-
108			
109	"		-
110			
111	"		-
112	"		

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
	1	160-163 (Zers.)	52,33 52,03	5,60 5,30	10,68 10,28	3,400 3,210 1,730
	1	Pulver	57,02 57,39	6,81 6,21	12,79 12,38	3,350 (breit) 1,620
	1	152-155 (Zers.)	52,83 52,53	5,73 5,72	10,52 10,29	3,390 3,205 1,730
	1	Pulver	57,73 57,51	7,00 7,23	12,47 12,28	3,370 1,630
	1	170-172 (Zers.)	51,43 51,09	5,50 5,45	10,50 10,28	3,380 3,220 1,740
5	1	Pulver	55,40 55,30	6,62 6,28	12,43 12,11	3,400-3,200 (breit) 1,600
	1	155-158 (Zers.)	51,94 52,29	5,64 5,63	10,34 10,00	3,380 3,200 1,730

Tabelle I - Fortsetzung

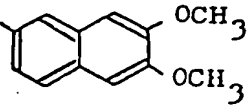
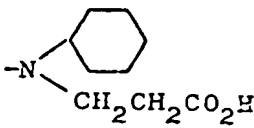
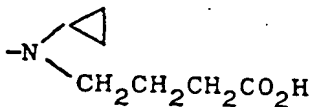
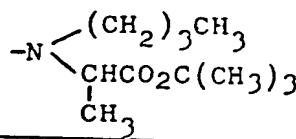
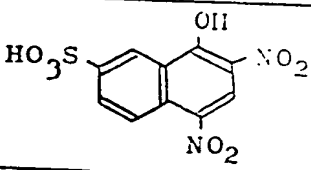
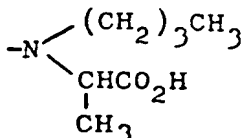
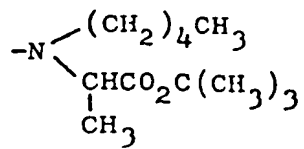
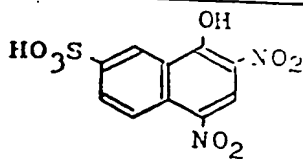
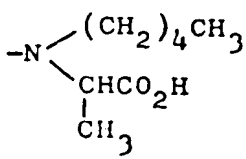
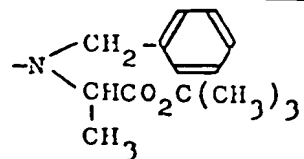
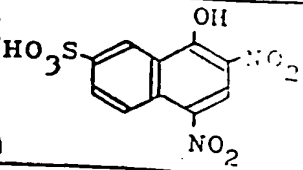
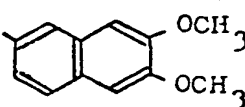
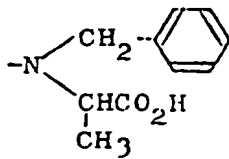
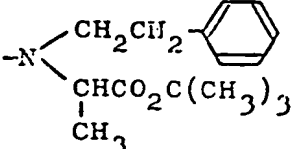
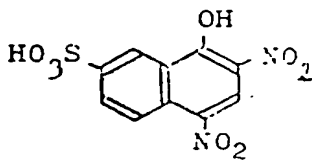
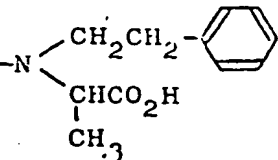
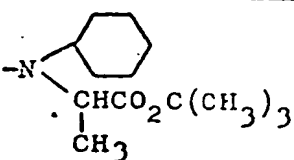
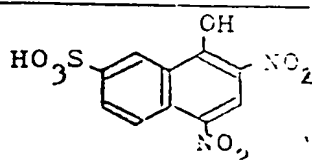
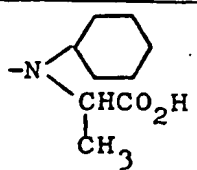
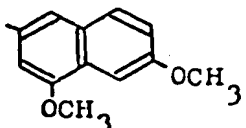
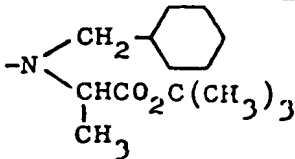
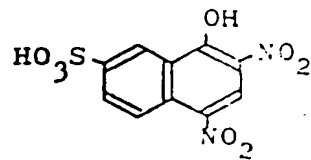
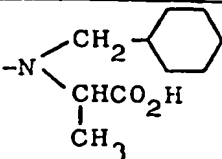
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
113			-
114	"		-
115	"		
116	"		-
117	"		
118	"		-
119	"		

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagulations- zeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: C	ber. H	gef. N	
	1	Pulver	56,13 56,40	6,81 6,61	12,12 12,00	3,200-3,400 (breit) 1,600
	1	"	54,63 54,40	6,42 6,30	12,74 12,50	3,200-3,400 (breit) 1,600
	1	165-170 (Zers.)	50,81 50,68	5,58 5,43	10,64 10,31	3,380 3,200 1,740
	1	Pulver	54,43 54,70	6,76 6,71	12,70 12,35	3,400 1,590
	1	164-166	51,33 51,60	5,71 5,38	10,48 10,25	3,360 3,200 1,735
2.0	1	Pulver	55,21 55,00	6,95 6,30	12,38 12,40	3,400-3,200 (breit) 1,570
	1	168-172	52,77 52,54	5,17 4,98	10,26 10,21	3,380 3,180 1,740

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \quad \\ \quad \quad \text{H} \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
120			-
121	"		
122	"		-
123	"		
124	"		-
125			
126	"		-

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: C	ber. H	gef. N	
2.5	1	Pulver	57,42 57,35	6,02 5,84	11,96 12,00	3,350-3,160 (breit) 1,600
	1	130-135	53,25 53,08	5,30 5,29	10,11 10,29	3,400 3,200 1,730
1.5	1	Pulver	58,08 57,84	6,22 6,13	11,68 11,46	3,360 3,160 1,600
	1	158-163 (Zers.)	51,95 51,80	5,64 5,38	10,34 10,30	3,360 3,200 1,740
	1	Pulver	56,14 55,98	6,81 6,79	12,13 12,35	3,380-3,200 (breit) 1,625
	1	160-163 (Zers.)	52,44 52,39	5,76 5,58	10,19 10,00	3,400 3,200 1,740
4.5	1		56,84 56,72	6,99 6,80	11,84 11,76	3,380-3,250 (breit) 1,595

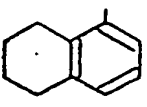
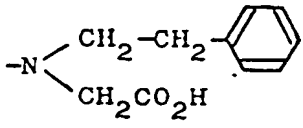
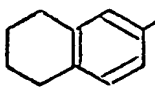
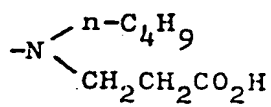
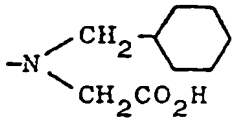
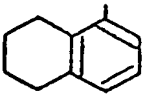
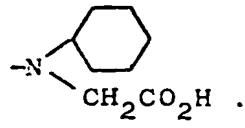
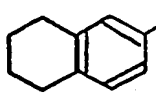
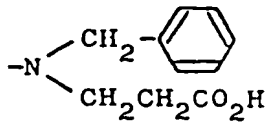
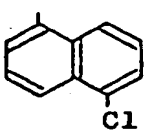
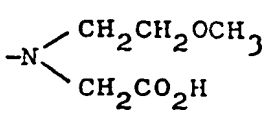
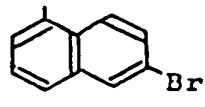
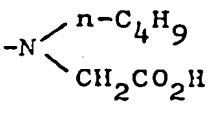
Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
127		$ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	
128	"	$ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	-
129		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	-
130		$ \begin{array}{c} n\text{-C}_4\text{H}_9 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} \end{array} $	-
131		$ \begin{array}{c} n\text{-C}_5\text{H}_{11} \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} \end{array} $	-
132		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} \end{array} $	-
133		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} \end{array} $	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber.: gef.:		
			C	H	N	
	1	160-165 (Zers.)	50,62 50,39	5,40 5,28	11,17 11,15	3,400 3,210 1,740
	1	Pulver	54,43 54,27	6,55 6,28	13,80 13,59	3,280 1,590
5	1	"	52,07 51,89	6,37 6,39	12,65 12,51	3,360 3,200 1,600
20	5	210-213	54,86 54,72	7,33 7,21	14,54 14,27	3,350 1,630
	5	120-130	55,73 55,82	7,52 7,50	14,13 14,01	3,350 1,630
10	5	108-110	52,15 52,21	6,88 6,71	14,48 14,52	3,300 (breit) 1,630
30	5	Pulver	58,23 58,01	6,45 6,35	13,58 13,46	3,300 (breit) 1,635

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
134			-
135			-
136	"		-
137			-
138			-
139			-
140			-

- 106
Tabelle I - Fortsetzung

2655636

Konzentration zur Verdoppe- lung der Koagulations- zeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	5	Pulver	58,96 58,91	6,66 6,79	13,22 12,15	3,200 (breit) 1,635
	5	"	55,73 55,81	7,52 7,40	14,13 14,10	3,300 (breit) 1,630
	5	170-173	57,56 57,41	7,54 7,39	13,43 13,50	3,335 1,630
	5	Pulver	56,78 56,85	7,35 7,29	13,80 13,71	3,200 (breit) 1,630
	5	"	58,96 58,79	6,66 6,51	13,22 13,19	3,300 (breit) 1,630
	5	142-145	49,07 48,90	5,49 5,38	13,63 13,42	3,150 1,620
	5	Pulver	47,47 47,29	5,43 5,31	12,58 12,39	3,150 1,630

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

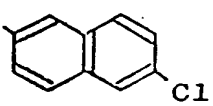
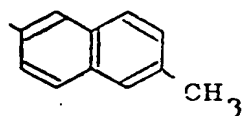
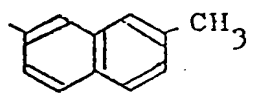
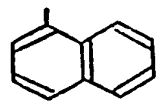
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
141		$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
142		$-\text{N} \begin{cases} n\text{-C}_5\text{H}_{11} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
143		$-\text{N} \begin{cases} n\text{-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
144	"	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
145	"	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
146	"	$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{cyclohexane ring} \rangle \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
147		$-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	5	Pulver	49,07 49,12	5,49 5,28	13,63 13,59	3,150 1,630
	5	123-130	57,01 56,88	6,98 6,71	13,85 13,65	3,300 1,635
0.3	5	Pulver	56,19 56,00	6,77 6,50	14,25 14,00	3,300 3,150 1,630
0.2	5	"	53,53 53,24	6,33 6,19	14,19 13,99	3,300 (breit) 1,630
	5	"	60,09 59,79	6,16 6,02	12,93 12,61	3,300 (breit) 1,630
14	5	"	58,73 58,66	7,01 6,90	13,17 12,91	3,380 1,635
	5	147-150	52,59 52,31	6,10 6,01	14,61 14,33	3,380 1,640

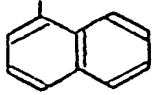
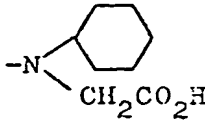
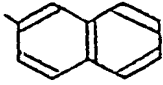
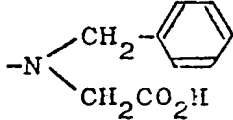
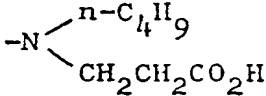
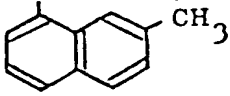
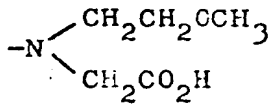
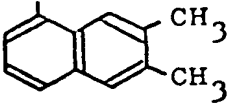
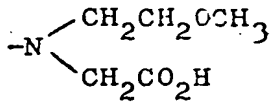
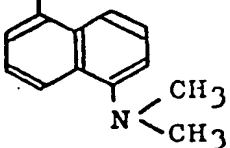
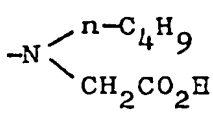
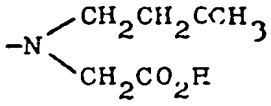
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
148			-
149			-
150	"		-
151			-
152			-
153			-
154	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

2655636

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagu- lationszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	5	Pulver	57,23 56,98	6,61 6,33	13,91 13,81	3,300 (breit) 1,630
	5	"	58,69 58,79	5,71 5,55	13,69 13,39	(breit) 3,300 3,150 1,630
	5	"	56,19 55,95	6,77 6,58	14,25 13,97	3,190 (breit) 1,620
20	5	130-135	53,53 53,28	6,33 6,19	14,19 13,97	3,350 1,640
10	5	152-157	54,42 54,28	6,55 6,32	13,80 13,59	3,350 1,635
4	5	Pulver	55,36 55,10	6,97 6,76	16,14 16,07	3,380 1,630
	5	"	52,86 52,71	6,56 6,29	16,08 16,07	

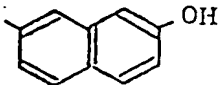
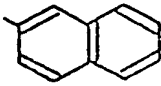
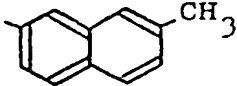
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
155		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
156		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
157	"	$\text{-N} \begin{cases} n\text{-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	HCl
158	"	$\text{-N} \begin{cases} n\text{-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	HCl
159	"	$\text{-N} \begin{cases} n\text{-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
160		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-
161	"	$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
	5	Pulver	50,90 50,81	5,90 5,70	14,13 13,89	3,180 (breit) 1,630
	5	"	59,41 59,22	5,95 5,73	13,33 13,28	3,170 (breit) 1,620
	6	"	53,17 52,89	6,69 6,52	12,92 12,74	
	6	"	57,66 57,31	6,34 6,14	11,59 11,16	
	5	"	55,33 55,26	6,54 6,62	14,67 14,58	3,200 (breit) 1,630
0.25	1	"	55,47 55,75	6,40 6,19	13,48 13,26	(breit) 3,350 1,630 1,380
0.2	5	"	55,05 55,28	7,12 7,00	13,38 13,12	(breit) 3,200 1,635 1,380

Tabelle I - Fortsetzung

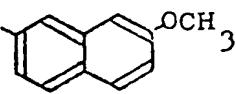
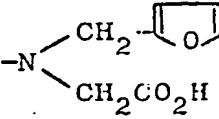
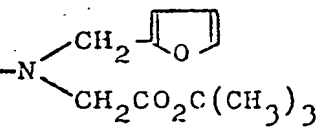
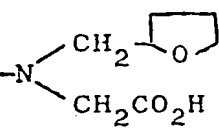
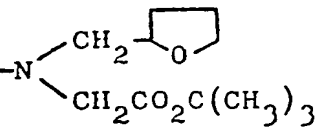
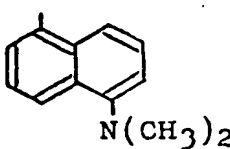
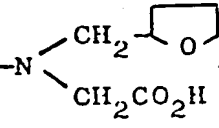
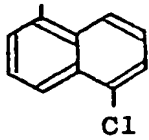
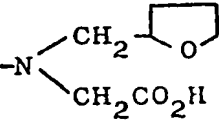
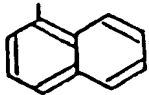
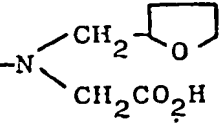
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
162			-
163	"		-
164	"		-
165	"		-
166			CH ₃ CO ₂ H
167			-
168			-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
0.2	1	Pulver	54,22 53,98	5,50 5,55	13,18 13,24	(breit) 3,320 1,630 1,380
	1	"	57,22 57,23	6,35 6,36	11,92 12,08	(breit) 3,400 1,740 1,620
0.15	1	"	53,82 53,78	6,21 6,19	13,08 12,86	(breit) 3,360 1,625 1,380
	1	"	56,83 56,95	6,98 6,83	11,84 11,98	(breit) 3,400 1,735 1,630
	5	"	53,28 53,13	6,62 6,82	13,81 13,71	(breit) 3,320 1,630 1,140
	5	"	51,15 50,86	5,60 5,66	12,97 12,87	(breit) 3,320 1,630 1,380
	5	"	54,64 53,36	6,18 6,00	13,85 13,58	(breit) 3,350 1,640 1,390

Tabelle I - Fortsetzung

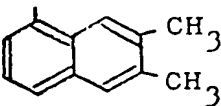
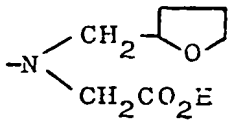
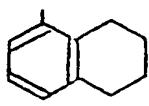
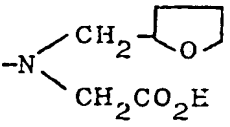
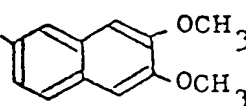
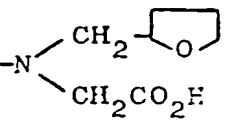
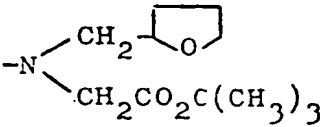
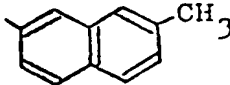
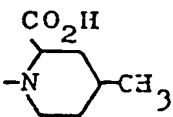
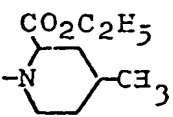
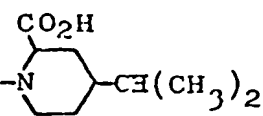
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R} \\ \\ \text{H} \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
169			-
170			-
171			-
172	"		-
173			-
174	"		CH ₃ COOH
175	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
	5	Pulver	56,27 55,98	6,61 6,78	13,12 13,24	(breit) 3,350 1,630 1,380 1,140
	5	"	54,21 54,36	6,92 6,93	13,74 13,76	(breit) 3,300 1,625 1,380 1,160
	1, 2	"	53,08 52,86	6,24 6,33	12,38 12,41	(breit) 3,300 1,640 1,160
	1	"	56,02 55,83	6,97 6,88	11,27 11,28	(breit) 3,400 1,745 1,620
0.2	3	"	57,23 56,89	6,61 6,50	13,91 13,70	3,390 (breit) 1,625
	3	"	56,83 56,72	6,98 6,81	11,84 11,56	(breit) 3,400 1,735 1,640
0.1	2	"	58,73 58,52	7,01 6,77	13,17 13,00	3,380 (breit) 1,620

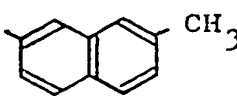
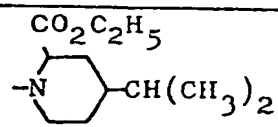
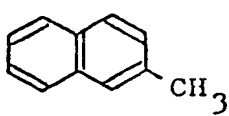
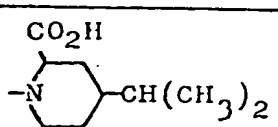
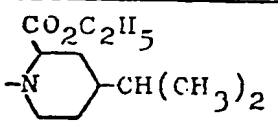
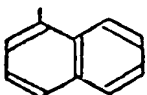
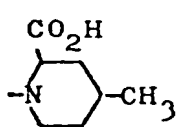
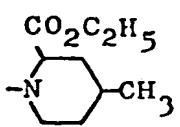
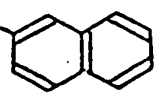
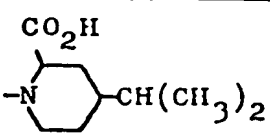
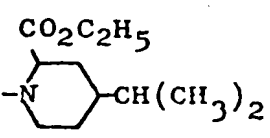
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure-oder Hydrat
176			$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$
177			-
178	"		CH_3COOH
179			-
180	"		CH_3COOH
181			-
182	"		CH_3COOH

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse oben: ber. unten: gef.			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			C	H	N	
	2	Pulver	55,98 55,69	7,05 7,21	11,66 11,38	(breit) 3,400 1,730 1,635
	3	"	58,73 58,81	7,02 7,03	13,17 13,17	(breit) 3,300 1,615 1,380
	3	"	58,13 57,98	7,32 7,56	11,30 11,28	(breit) 3,380 1,730 1,630
1	3	"	56,42 56,38	6,38 6,52	14,31 14,53	(breit) 3,350 1,620 1,160
	3	"	56,13 56,08	6,80 6,83	12,12 12,12	(breit) 3,400 1,740 1,630
0.5	3	"	58,00 57,83	6,82 6,77	13,53 13,63	(breit) 3,350 1,620 1,160
	3	"	57,50 57,61	7,15 7,11	11,56 11,81	(breit) 3,350 1,730 1,620

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
183			-
184			-
185	"		CH ₃ COOH
186			-
187			-
188	"		-
189	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber: gef.		
			C	H	N	
0.35	3	Pulver	55,58 55,62	6,61 6,81	16,21 16,03	(breit) 3,350 1,620 1,140
	3	"	55,96 56,12	7,15 7,28	14,19 14,07	(breit) 3,350 1,620 1,150
	3	"	55,74 55,90	7,45 7,51	12,04 12,18	(breit) 3,400 1,730 1,625
	3	"	54,38 54,08	6,21 5,91	12,69 12,39	3,300 (breit) 1,625
	2	"	52,25 52,36	6,03 5,98	12,70 12,51	3,400 1,735 1,640 1,160
	2	"	50,46 50,61	5,58 5,63	13,38 13,40	3,380 1,620 1,380 1,155
2	3	"	52,06 52,31	5,76 5,81	13,80 13,51	3,320 1,620 1,320 1,155

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COR}) \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
190			-
191			-
192			-
193			-
194	"		-
195	"		-
196	"		-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, uMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	2	Pulver	48,96 49,13	5,42 5,38	12,98 12,75	3,350 1,620 1,380 1,150
5	2	"	51,38 51,45	5,81 5,86	13,03 13,12	3,350 1,630 1,255 1,150
	2	"	49,50 49,31	5,34 5,40	13,75 13,68	3,350 3,200 1,622
	2	"	58,27 58,45	5,90 6,03	11,72 11,53	3,350 1,740 1,640 1,260 1,160
2	2	"	57,62 57,68	5,70 5,55	12,00 11,73	(breit) 3,300 1,620 1,250 1,150
1.5	3	"	56,93 57,12	5,49 5,43	12,30 12,14	3,360 1,625 1,260 1,150
6.5	1	"	54,63 54,28	6,42 6,31	12,74 12,53	3,350 (breit) 1,740

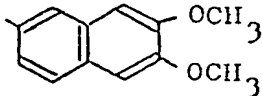
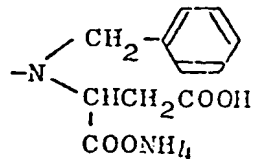
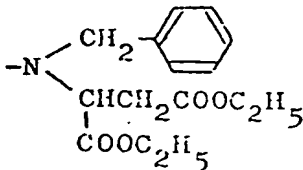
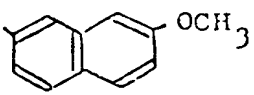
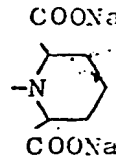
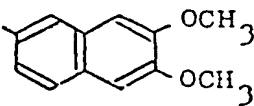
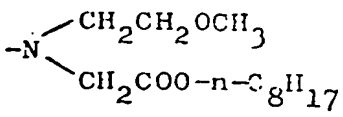
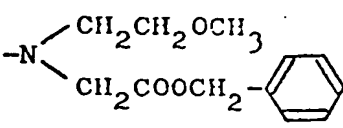
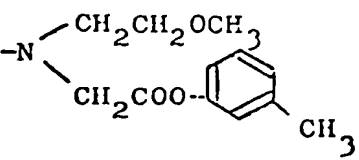
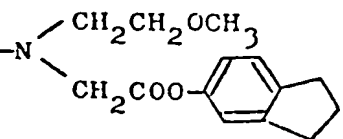
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR} \\ \mid \\ \text{H} \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
197			-
198	"		1/2H ₂ SO ₃
199			-
200			HCl
201	"		-
202	"		HCl
203	"		HCl

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit; uMol	Herstel- lung gemäß Beispiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	2	Pulver	53,86 54,16	5,92 5,62	13,00 12,70	3,100 (breit) 1,620
	2	"	54,53 54,23	6,10 5,80	9,64 9,34	1,720 1,630 (breit)
	2	"	48,55 48,31	4,93 4,64	11,80 11,53	3,300 (breit) 1,620
2	6	"	54,10 53,81	7,32 7,13	10,18 9,93	(breit) 3,180 1,740 1,630
	2	"	57,22 56,98	6,24 6,18	11,12 11,31	3,300 3,150 1,740 1,650
20	6	"	54,09 53,83	6,05 5,97	10,51 10,36	3,250 3,100 1,740 1,640
30	6	"	55,53 55,37	6,12 6,01	10,12 10,01	3,350 3,150 1,740 1,650

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
204			-
205	"		-
206			-
207	"		-
208	"		-
209	"		-
210			-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koa- gulations- zeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., °C	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
4.5	2	Pulver	48,96 49,13	5,42 5,36	12,98 13,01	3,350 1,620 1,380
2.5	2	"	54,64 54,63	6,42 6,56	12,74 13,01	3,360 2,940 1,620 1,380
12	2	"	59,89 59,65	4,52 4,63	11,64 11,81	3,360 1,620 1,255 1,150
55	2	"	50,15 49,91	6,41 6,35	14,04 13,83	3,280 1,620
	2	"	53,85 53,61	5,93 5,76	13,00 12,84	3,320 1,610
2	2	"	57,42 57,37	6,02 5,86	11,96 11,74	3,300 (breit) 1,600
	2	"	57,41 57,33	6,03 5,94	11,96 11,73	3,300 1,610

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
211		$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH} \\ \text{CH}_2 \end{array} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{COONa} \end{array} $	-
212		$ \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array} \end{array} $	-
213	"	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array} \end{array} $	-
214	"	$ \begin{array}{c} -\text{NH-CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array} $	-
215	"	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CHCH}_2\text{COOH} \\ \text{COONH}_4 \end{array} \end{array} $	-
216	"	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array} $	1/2H ₂ SO ₃
217		$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_3 \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{COOH} \end{array} \end{array} $	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: C	ber. H	gef. N	
2.5	2	Pulver	53,98 53,74	5,38 5,33	11,66 11,74	3,350 1,630
6.5	2	"	52,06 52,40	6,38 6,37	12,65 12,73	3,350 (breit) 1,620
	2	"	52,07 51,95	6,37 6,27	12,65 12,84	3,350 (breit) 1,620
15	2	"	52,75 52,68	6,36 6,34	13,38 13,41	3,380 (breit) 1,620
	2	"	50,97 50,67	6,58 6,61	13,72 13,39	3,200 (breit) 1,610 (breit)
	2	"	52,01 51,77	6,69 6,50	10,11 10,00	1,725 1,620
	5	"	46,81 46,63	6,00 5,94	14,37 14,23	3,400 3,300 1,600

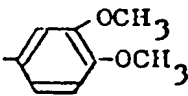
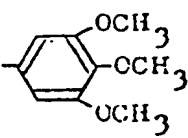
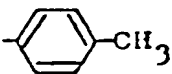
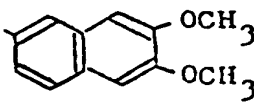
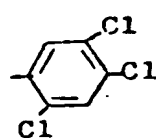
Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H} - \text{N} - \text{SO}_2 - \text{Ar} \end{array} \quad (\text{I}) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
218		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
219	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{cyclohexadiene ring} \rangle \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
220		(D)	$2\text{H}_2\text{O}$
221	"	(L)	$1/2\text{H}_2\text{O}$
222		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
223		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
224		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \langle \text{cyclohexadiene ring} \rangle \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Ver- doppelung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	5	Pulver	51,38 51,24	5,82 5,79	13,03 12,87	3,380 3,300 1,630
	1	"	52,15 52,03	6,88 6,73	14,48 14,68	3,355 1,630 1,380 1,305
2	2	195-198	50,42 50,48	6,54 6,16	12,25 12,31	3,320 1,620
15	2	229-233	52,94 52,73	6,30 6,15	12,87 12,93	3,350 1,620
6.5	1	Pulver	48,78 48,54	5,77 5,76	12,93 13,15	3,320 1,620 1,390
	1	"	50,27 50,11	5,95 5,87	13,33 13,34	3,390 1,630 1,260 1,160
	5	"	53,76 53,66	5,95 5,83	14,25 14,19	3,400 3,200 1,635

Tabelle I - Fortsetzung

Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CHCOR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
225		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
226		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
227	"	$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	-
228		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{cases}$	HCl
229		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH=CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	
230	"	$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	
231		$\text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases}$	

132

2655636

Konzentra- tion zur Verdoppelung der Koagu- lationszeit μMol	Herstellung gemäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F., $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.	C H N	
	5	Pulver	46,62 46,53	6,38 6,21	14,31 14,43	3,350 3,150 1,630
	5	"	49,71 49,84	7,02 7,26	13,18 13,36	(breit) 3,250 3,150 1,630
	5	"	46,24 46,31	6,40 6,53	13,48 13,41	3,320 3,150 1,630
	1	"	47,74 47,53	6,75 6,51	14,65 14,41	3,340 3,180 1,640
	1	"	52,95 52,79	6,00 5,87	13,43 13,28	3,350 3,150 1,620
	1		53,16	5,64	13,48	
	5	Pulver	40,71 40,60	4,95 4,78	13,19 13,03	3,360 3,150 1,620

709825/1063

Tabelle I - Fortsetzung

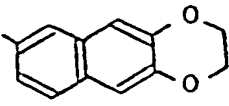
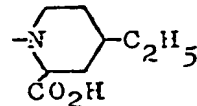
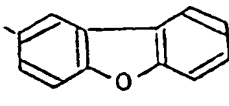
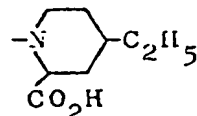
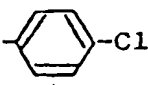
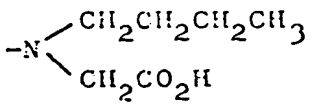
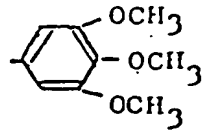
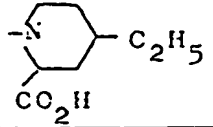
Nr.	$ \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR} \\ \diagup \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array} \quad (I) $		
	Ar	R	Säure oder Hydrat
232			-
233			-
234			-
235			-

Tabelle I - Fortsetzung

Konzentra- tion zur Verdoppe- lung der Koagula- tionszeit, μMol	Herstel- lung ge- mäß Bei- spiel	Eigen- schaften oder F. $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
			oben: unten:	ber. gef.		
			C	H	N	
	3	Pulver	55,59 55,54	6,29 6,14	12,47 12,35	3,350 3,150 1,625
	3	"	57,43 57,26	6,13 6,04	12,83 12,71	3,350 3,130 1,615
	5	"	46,80 46,61	6,11 6,05	15,16 15,23	3,375 3,150 1,630
	3	"	50,82 50,71	6,86 6,69	12,89 12,57	3,360 3,120 1,620

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Herstellung der Ausgangsverbindungen.

B e i s p i e l A

Herstellung der Arylsulfonylchloride

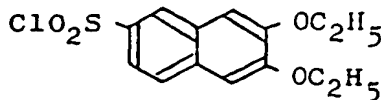
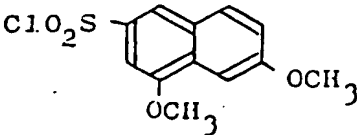
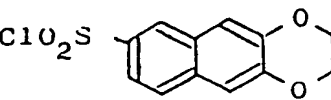
(A) Natriumsalz der 6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonsäure

Eine Lösung von 70,8 g Natriumsalz der 6,7-Dihydroxy-2-naphthalinsulfonsäure und 77,2 g Natriumhydroxid in 450 ml Wasser wird innerhalb 1 Stunde bei 60°C tropfenweise und unter Rühren mit 230 ml Dimethylsulfat versetzt. Während der Zugabe fällt das Produkt aus. Das Reaktionsgemisch wird anteilsweise mit 38,8 g Natriumhydroxid versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Nach 1stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die entstandene Fällung abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 50 g der Titelverbindung.

(B) 6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonylchlorid

Eine Suspension von 50 g feinverteiltem Natriumsalz der 6,7-Dimethoxy-2-naphthalinsulfonsäure in 100 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur und unter Rühren tropfenweise mit 62,2 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in 1 Liter Eiswasser gegossen. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und sodann in 250 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus einem Gemisch von Benzol und n-Hexan (1 : 1) umkristallisiert. Ausbeute 32 g der Titelverbindung vom F. 127,5 bis 129,5°C.

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren werden folgende Arylsulfonylchloride hergestellt:

Nr.	Arylsulfonylchlorid	F., °C
1		118 - 119,5
2		136,5 - 138,5
3		137 - 139

Beispiel B

Herstellung der Aminosäurederivate

(A) N-Butylglycin-tert.-butylester

36,5 g Butylamin werden innerhalb 30 Minuten bei 30 bis 70°C unter Rühren mit 15,05 g Chloressigsäure-tert.-butylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde auf 70°C erhitzt. Danach wird überschüssiges Butylamin unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 40 ml 2 n Natronlauge aufgenommen und mit 50 ml Benzol versetzt und in einem Scheidetrichter kräftig durchgeschüttelt. Die Benzollösung wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Verdampfen des Benzols wird der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 17,0 g (90,9 % d. Th.) der Titelverbindung vom Kp. 76°C/4 Torr.

Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende Aminosäure-tert.-butylester hergestellt.

137

Nr.	Aminosäurederivat	Kp., °C/Torr
1	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	95°C/20
2	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	65°C/ 5
3	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	89- 90°C/2.5
4	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	83- 85°C/1.5
5	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	125-130°C/4
6	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	61- 62°C/2
7	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	94°C/ 3
8	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	60- 63°C/3
9	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	95- 97°C/5
10	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	102°C/ 4

709825/1063

138

Nr.	Aminosäurederivat	Kp., °C/Torr
11	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	166°C/10
12	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	106-109°C/1.5
13	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	97°C/ 2.5
14	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclopropyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	101°C/ 5
15	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	101°C/ 5
16	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	105°C/ 4
17	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cycloheptyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	129-130°C/8
18	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	145°C/15
19	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	156°C/10

Nr.	Aminosäurederivat	Kp., °C/Torr
20	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	93°C/26
21	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	110°C/27
22	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	124°C/26
23	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	88- 90°C/6
24	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	116-118°C/2
25	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	167°C/16
26	$\text{HN} \begin{cases} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	125°C/16

140

Nr.	Aminosäurederivat	Kp., °C/Torr
27	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	141°C/15
28	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	89°C/ 3
29	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	111°C/ 1
30	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_5\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	91-92°C/1
31	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	115°C/ 2
32	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	82-84°C/2
33	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	150°C/ 0.5
34	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	95-96°C/2
35	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2 - t\text{-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	

(B) N-(2-Methoxyäthyl)-glycinäthylester

Eine Lösung von 165,2 g 2-Methoxyäthylamin und 202,4 g Triäthylamin in 1 Liter Benzol wird bei Raumtemperatur innerhalb 1 Stunde unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 334,0 g Bromessigsäureäthylester in 200 ml Benzol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, danach abgekühlt, das auskristallisierte Triäthylamin-hydrobromid abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und das Produkt unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 242,8 g (75,3 % d. Th.) der Titelverbindung vom Kp. 73 bis 75°C/4 Torr.

Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende Aminosäureäthylester hergestellt:

Nr.	Aminosäureäthylester	F., °C oder Kp., °C/Torr
1	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	57-58°C/3
2	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	63-64°C/3
3	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \end{array} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	91-93°C/2
4	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases} \end{cases} \cdot \text{HCl}$	101-2°C
5	$\text{HN} \begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	113-116°C/3
6	$\text{HN} \begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	116-117°C/1

709825/1063

Nr.	Aminosäureäthylester	F., °C oder Kp., °C/Torr
7	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{CHCH}_3 \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	78-80°C/2
8	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array} \cdot \text{HCl}$	63-64°C

(C) N-(2-Methoxyäthyl)-glycin-benzylester-p-toluolsulfonat

Eine Lösung von 55,8 g N-(2-Methoxyäthyl)-glycin-tert.-butylester in 200 ml Benzol wird mit 63,8 g Benzylalkohol und 72,9 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt. Das Gemisch wird 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Gleichzeitig wird das entstandene Reaktionswasser abgetrennt. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit 300 ml wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Nach 2 Stunden wird die entstandene Fällung abfiltriert, mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 99,2 g (85 % d. Th.) der Titelverbindung vom F. 95 bis 96°C.

Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende Aminosäurebenzylester-p-toluolsulfonate hergestellt.

Nr.	Aminosäurebenzylester- p-toluolsulfonat	F., °C
1	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	97 - 99
2	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	122 - 124
3	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	94 - 95
4	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	66 - 68
5	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	101 - 102
6	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	140 - 143
7	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	154 - 156
8	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 135
9	$\text{HN} \begin{cases} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 135
10	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 138
11	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	103 - 106

Nr.	Aminosäurebenzylester- p-toluolsulfonat	F., °C
12	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	92 - 94.
13	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{---} \text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	123 - 126
14	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{---} \text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	119 - 123
15	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2\text{---} \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{---} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	130 - 131

B e i s p i e l C

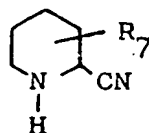
Herstellung von 2-Piperidincarbonsäuren und ihren Estern(A) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäurenitril

500 g einer in einem Eisbad abgekühlten 10prozentigen Natriumhypochloritlösung werden innerhalb 1 Stunde tropfenweise mit einer Lösung von 33,6 g (0,21 Mol) 4-Methylpiperidinacetat in 10 ml Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsprodukt zweimal mit 500 ml Diäthyläther extrahiert und der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird die Ätherlösung eingedampft und der Rückstand tropfenweise zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 11,8 g (0,21 Mol) Kaliumhydroxid in ^{100 ml} 96prozentigem Äthanol gegeben. Das Gemisch wird weitere 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Sodann wird das Äthanol abdestilliert, der Rückstand in 50 ml 2 n Natronlauge aufgenommen und mit Diäthyl-

709825/1063

äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zu einer eiskühlten Lösung von 27 g (1 Mol) Cyanwasserstoffsäure und 25 ml konzentrierter Salzsäure in 300 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei 10 bis 20°C gerührt und danach mit festem Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Das Reaktionsprodukt wird mit Diäthyläther extrahiert, der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Produkt wird destilliert. Ausbeute 17 g (66 % d. Th.) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäurenitril vom Kp. 96 bis 97°C/10 Torr.

Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende 2-Piperidincarbonsäurenitrile hergestellt:



Nr.	R ₇	Kp., °C/Torr
1	4-CH ₂ CH ₃	105-106°C/9
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	116°C/8
3	4-CH<CH ₃ CH ₃	104°C/4
4	2-CH ₃	

(B) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäure-hydrochlorid

Eine Lösung von 16 g 4-Methyl-2-piperidincarbonsäurenitril in 250 ml 5 n Salzsäure wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 13 g der Titelverbindung.

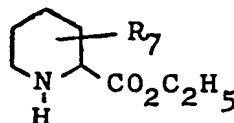
(C) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäureäthylester

Eine Lösung von 13 g (0,072 Mol) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäure-hydrochlorid und 50 ml Thionylchlorid in 300 ml Äthanol wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit einem Gemisch von Chloroform und gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Ausbeute 7,4 g (60 % d. Th.) der Titelverbindung vom Kp. 76 bis 77°C/3 Torr.

(D) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäurebenzylester-p-toluolsulfonat

Eine Lösung von 20 g (0,112 Mol) 4-Methyl-2-piperidincarbonsäure-hydrochlorid, 24 g (0,224 Mol) Benzylalkohol und 25,6 g (0,134 Mol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 100 ml Benzol wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Gleichzeitig wird das entstehende Reaktionswasser abdestilliert. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit einem Gemisch von Diäthyläther und n-Hexan gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute 10 g (22 % d. Th.) der Titelverbindung vom F. 160 bis 163°C.

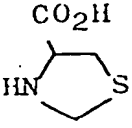
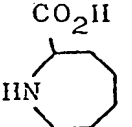
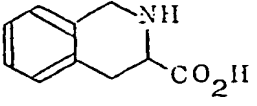
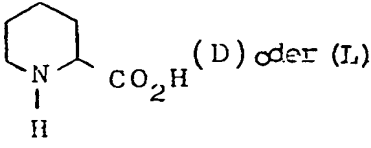
Auf die vorstehend beschriebene Weise werden folgende 2-Piperidincarbonsäureester hergestellt.



Nr.	R ₇	Säure-rest	Kp., °C/Torr
1	4-CH ₂ CH ₃	-	82-84°C/3,5
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	
3	4-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	95-96°C/2
4	2-CH ₃	-	57°C/3

Auf die vorstehend beschriebene Weise wird das Morphin-3-carbonsäure-hydrochlorid vom F. 200 bis 202°C hergestellt. Folgende Ausgangsverbindungen zur Herstellung der N²-Arylsulfonyl-L-argininamide werden nach folgenden Literaturziten hergestellt:

Verbindung	Literaturzitat
	J. Org. Chem., <u>29</u> 2203 (1964)
	J. Org. Chem., <u>29</u> 2203 (1964)

Verbindung	Literaturzitat
	J. Am. Chem. Soc., <u>59</u> 200 (1937)
	Zh. Obshch. Khim., <u>9</u> 2245 (1973)
	Ber., <u>44</u> 2034 (1911)
	Ber., <u>65</u> 927 (1932)

Die Methyl- oder Äthylester der vorgenannten Verbindungen werden in üblicher Weise hergestellt. Thiamorpholin-3-carbonsäure-äthylester siedet bei 108°C/4 Torr.

Piperidin-2,6-dicarbonsäure-diäthylester-hydrochlorid wird in üblicher Weise durch Veresterung von Piperidin-2,6-dicarbonsäure hergestellt; F. 184 bis 186°C. Isoindolin-1-carbonsäure wird analog dem Verfahren zur Herstellung von Isochinolin-3-carbonsäure gemäß Ber., Bd. 44 (1911), S. 2034 hergestellt. Isoindolin-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid wird in üblicher Weise durch Veresterung von Isoindolin-1-carbonsäure hergestellt; F. 139 bis 140,5°C.